



**Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico Paolo Giaccone  
di Palermo**



Deliberazione n. 963

del. 22-10-15

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Urologia e la Società Bayer Pharma AG per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio multinazionale randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio" - prot. 17712 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Urologia e sotto la responsabilità del Prof. V. Serretta - CODICE EUDRACT 2013 - 003820 - 36

<p><b>DIREZIONE GENERALE</b></p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p> <p>Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p><b>Area Gestione Economico - Finanziaria</b></p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____ NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
--	---

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale  
Dott. Renato Li Donni

Nominato con D.P.R.S. n. 211/2014

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal  
D.L.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Roberto Colletti  
e del Direttore Sanitario Dott. Luigi Aprea  
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



**Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico Paolo Giaccone  
di Palermo**



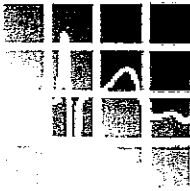
Delibera n. 943 del 22-10-15

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e s.m.i. con la quale si è proceduto all'istituzione del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il <sup>gr</sup>parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica nella seduta del 14.08.2015 relativamente allo svolgimento dello studio dal titolo: "studio multinazionale randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostrata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio" - prot. 17712

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA



**Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico Paolo Giaccone  
di Palermo**



Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Urologia e la Società Bayer Pharma AG per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio multinazionale randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio" - prot. 17712 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Urologia e sotto la responsabilità del Prof. V. Serretta - CODICE EUDRACT 2013 - 003820 - 36

Il Prof. V. Serretta ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

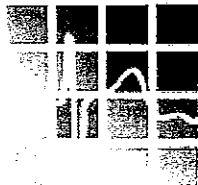
- Acquisto attrezzature
- Borse di studio

Eventuali variazioni sulla modalità di ripartizione dei proventi da parte dello sperimentatore potranno essere effettuate previa autorizzazione della Direzione Strategica;

Di prendere atto che dal compenso erogato dalla Società Farmaceutica verranno decurtate eventuali spese derivanti per l'esecuzione di indagini strumentali ed esami di laboratorio, quantificati dai Responsabili delle UU.OO. coinvolte nell'esecuzione dello studio.

Lo Sperimentatore Principale avrà cura di quantificare e contestualmente comunicare all'Area Gestione Economico-Finanziaria l'importo totale delle prestazioni effettuate ai fini, della sperimentazione.

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



**Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico Paolo Giaccone  
di Palermo**



Il Direttore Amministrativo  
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario  
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale  
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta <b>ESECUTIVA</b> decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>22-10-15</u> e fino al <u>20-11-15</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta <b>IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA</b> decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata <b>IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA</b> ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

AGREEMENT BETWEEN POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" UNIVERSITY HOSPITAL, hereinafter "Hospital" AND BAYER PHARMA AG, whose main office is at 13342 Berlin, Germany, hereinafter "Bayer", represented for the purposes of this document by ICON Clinical Research Limited with a place of business at South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, hereinafter "CRO"

REGARDING THE CONDITIONS AND METHODS FOR CONDUCTING THE CLINICAL TRIAL

"A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer" –

Prot. 17712

AT UROLOGY

Given

- that the Sponsor of the clinical trial that is the subject of this agreement is Bayer Healthcare AG, whose main office is at 51368 Leverkusen, Germany, henceforth "Sponsor", which has delegated all trial-related activities to Bayer;

CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE", di seguito "Azienda", E BAYER PHARMA AG, con sede in 13342 Berlin, Germania, di seguito "Bayer", rappresentata ai fini del presente atto da ICON Clinical Research Limited, con sede commerciale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, di seguito "CRO"

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

"Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio" – Prot. 17712

PRESSO LA UROLOGIA

Premesso

- che il Promotore della sperimentazione clinica oggetto del presente contratto è Bayer HealthCare AG con sede in 51368 Leverkusen, Germania, di seguito "Promotore", il quale ha delegato tutte le attività relative alla sperimentazione a Bayer;

7 

- Bayer, with a separate agreement entered into on 11 March 2015, has entrusted to CRO, as Contract Research Organization, the task of carrying out certain tasks and functions of the Sponsor in relation to the Trial, including the drawing up of this agreement with the Hospital that identifies the terms and conditions applicable to the conduction of the Trial;

- that by a request dated 27 August 2015, CRO has requested the pertinent authorization for conducting the Phase III clinical Trial "A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer", Prot. 17712 Eudract Code 2013-003820-36 (hereinafter the "Trial");

- that the competent Ethics Committee Palermo 1 issued its favorable opinion to grant the authorization, in compliance with Leg. Dec. No. 211 of 24/06/2003 and other pertinent rules in force, at the meeting of 14 September 2015 with Minutes No. 8;

- Bayer, con separato contratto stipulato in data 11 marzo 2015, ha affidato a CRO, in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto, l'incarico di svolgere determinati compiti e funzioni spettanti al Promotore in relazione alla Sperimentazione, tra i quali la stipula del presente contratto con l'Azienda che identifica i termini e le condizioni applicabili nella conduzione della Sperimentazione:

- che con istanza in data 27 agosto 2015, CRO ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase III "Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio", Prot. 17712, Codice Eudract 2013-003820-36 (di seguito la "Sperimentazione");

- che il competente Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24/06/2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 14 settembre 2015 con verbale n. 8;



- that the Trial may commence only if the Competent Authority has not reported founded objections by the legal deadline;
- that the clinical Trial on patients throughout the facilities of the Hospital may be conducted only in full respect of human dignity and basic human rights as set forth by the "Helsinki Treaty", as amended, by the "Good Clinical Practice" (GCP) guidelines issued by the European Community (as implemented by the Italian government and in accordance with the Guidelines issued by government agencies), in compliance also with the requirements of the Council of Europe Convention on Human Rights and Dignity in the application of Biology and Medicine signed in Oviedo on 4 April 1997, and lastly, according to the contents of the Italian codes of medical deontology relating to the healthcare professions, as well as the applicable Regulations in force.

- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora l'Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;
- che la Sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

BETWEEN

TRA

Policlinico "Paolo Giaccone" University Hospital

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico

(hereinafter the “Hospital” for short) whose main office is in Palermo, Via del Vespro 129, Tax Code/VAT No. 05841790826, represented by the Director General Dr. Renato Li Donni

AND

Bayer Pharma AG, whose main office is at 13342 Berlin, Germany, hereinafter “Bayer”, represented for the purposes of this document by ICON Clinical Research Limited, hereinafter “CRO”, with a place of business at South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, Tax Code/VAT No. IE8201978R, in the person of its Legal Representative Dr. Petra Bartolini

IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS

**Art. 1 - Premises**

The premises and any attachments are an integral part of this agreement.

**Art. 2 - Trial Contacts**

The Hospital appoints as Person in charge of the above-mentioned Trial, following his/her formal acceptance, Prof. Vincenzo Serretta, working at the Hospital in his capacity as Principal Investigator.

The scientific and technical contact for the Trial on behalf of Bayer shall be Dr. Andrea Iellem who may appoint a project manager and have contacts with the

“Paolo Giaccone” (di seguito per brevità “Azienda”) con sede in Palermo, Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Direttore Generale Dott. Renato Li Donni

E

Bayer Pharma AG, con sede in 13342 Berlin, Germania, di seguito “Bayer”, rappresentata a fini del presente atto da ICON Clinical Research Limited, di seguito “CRO”, con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, C.F./P.I. IE8201978R, in persona del legale rappresentante Dott.ssa Petra Bartolini

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

**Art. 1 - Premesse**

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.

**Art. 2 - Referenti della Sperimentazione**

L’Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Vincenzo Serretta, in servizio presso l’Azienda in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto di Bayer sarà il Dott. Andrea Iellem il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed





medical personnel in charge of planning and conducting the Trial in compliance with the aforementioned regulations.

The Hospital agrees to the monitoring visits that will be conducted at the Hospital, by the personnel of Bayer/CRO, in order to verify that the Trial is being conducted correctly.

The Hospital also agrees to the audit visits that may be conducted at the Hospital, by the personnel of Bayer/CRO, in order to verify that the Trial is being conducted correctly.

**Art. 3 – Start of the Trial and number of patients**

The Trial shall start only after the required authorizations have been obtained in compliance with the applicable laws and internal regulations in force.

Approximately 4 patients will be enrolled at the Hospital's trial site by March 2017 (estimated date).

The maximum total number at all participating sites worldwide will be 1500 patients.

As a multicenter Trial with competitive enrollment, the number of patients per site may vary depending on the enrollment capacity of each site.

avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'Azienda, da parte del personale di Bayer/CRO, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso l'Azienda da parte del personale di Bayer /CRO, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

**Art. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti**

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 4 pazienti entro marzo 2017 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 1500 pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.



The parties acknowledge that enrollment of a higher number of patients at the Hospital's trial site is to be agreed upon in advance by the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying the Ethics Committee of the extension. It is understood that an increase in the number of patients, carried out in compliance with the above conditions, shall not require an addendum to this agreement; the financial conditions agreed upon for each patient will also apply to any additional patients.

Bayer/CRO shall promptly inform the Investigator in writing of the closing date for enrollment, or when the total number of required patients has been reached internationally, or when the deadlines specified expire, and the Investigator shall then conduct the Trial only on those patients who are already enrolled on the date of said communication.

Bayer shall not be liable for and shall not pay any compensation for patients enrolled by the Investigator on his/her own initiative, beyond the maximum number agreed upon or after the closing date for enrollment has been notified.

Le parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Bayer/CRO comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura dell'arruolamento, o per raggiungimento del numero pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei termini previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Bayer non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di chiusura dell'arruolamento.



#### **Art. 4 - Obligations of the parties**

4.1 Bayer undertakes:

a) To provide the Hospital, at its own expense, through the Pharmacy (pursuant to Art. 20, c. 2, Leg. Dec. 211/03 as modified) the experimental products (IMP and PeIMP as provided by the protocol and in accordance with the definition of the Min. Dec. of 21 December 2007, i.e. ODM-201, placebo in the amounts and modalities required to conduct the Trial, packaged and labelled as described in the Protocol and applicable rules. The drugs must be accompanied by a regular transport document bearing product description, quantity, preparation lot, expiration date, trial protocol reference, the department for which they are intended and the name of the Principal Investigator. The Hospital's Pharmacy shall ensure the proper storage of the experimental product by adopting all necessary measures until distribution to the Principal Investigator who shall be the consignee upon accepting delivery. The consignee shall keep an appropriate and constantly updated appropriate loading and unloading registry.

The Hospital shall use the experimental products supplied by Bayer only and exclusively for the purposes of

#### **Art. 4 - Obbligazioni delle parti**

4.1 Bayer si impegna:

a) A fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgvo 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero ODM-201, placebo nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati ed il nome dello Sperimentatore Principale. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore Principale che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato."

L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti da Bayer solo ed esclusivamente ai fini della



the Trial and further undertakes to return to the Sponsor the remaining volumes at the end of the Trial, at the expense of Bayer.

The Hospital's Pharmacy shall ensure the proper storage of the experimental products by adopting all necessary measures. Bayer shall also provide for the removal of unused, partially used or expired experimental drug during the course of the Trial.

For the conduct of the Trial, Bayer further undertakes to supply free of charge the case report forms and any other material provided by the Trial or at any rate necessary for carrying it out.

- b) To pay out the following to the Hospital:
- Fixed fees for expenses of a general nature: to the extent provided by the regulations in force at the Hospital, adopted with measure n. 279 of 24.03.2015, corresponding to 10% of the overall budget provided for patient enrollment.
  - Based on the activities carried out, the amounts specified below (in euro) to cover costs resulting and/or arising from the Trial for each eligible and assessable patient included and treated in accordance

Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore.

La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure. Bayer provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della Sperimentazione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione Bayer si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

- b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:
- Oneri fissi per spese di carattere generale: nella misura prevista dal regolamento vigente presso l'Azienda, adottato con provvedimento n. 279 del 24.03.2015 e corrispondente al 10% del budget complessivo previsto per l'arruolamento dei pazienti.
  - A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF (Case



with the Protocol and for whom the relevant CRF (Case Report Form), completed and deemed valid by Bayer/CRO, is delivered. The maximum payment for each completed and assessable patient shall be € 6.261,68 + VAT, if applicable, according to Exhibit A attached hereto.

These amounts include the costs of any tests and/or procedures explicitly provided for in the protocol.

- Bayer shall also reimburse the Hospital for any additional costs arising from medical/diagnostic activities not provided for in the Protocol or subsequent amendments thereto, and not already covered by the above-listed payments, should such activities become necessary following a change caused by the Trial itself. Reimbursement shall be made provided that such activities and related costs according to the Hospital fee schedule are reported in a timely manner, justified and documented in writing to Bayer.

There will be no compensation, with the exception of the contribution for expenses, for violations of inclusion criteria and, in any case, in the event of incorrect or incomplete compliance with the Protocol. Any further cost or expense not provided for in this

Report Form) completata e ritenuta valida da Bayer/CRO, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 6.261,68 + IVA se applicabile, secondo l'Allegato A ivi incluso.

Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.

- Bayer provvederà, inoltre, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un alterazione causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto a Bayer.

Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo.

Qualsiasi ulteriore costo o spesa non previsto nel



agreement shall be previously approved in writing by Bayer.

The amounts under this article shall be paid to the Hospital quarterly upon its issuance of a standard invoice, based on the report submitted by Bayer/CRO, to be sent to the following addresses:

made out to: Bayer Pharma AG 13342 Berlin - GERMANY German VAT no.: 136.563.568	sent to the following address: MAC 9 - 6th floor Via Benigno Crespi, 23 20159 Milan (Italy)
---	---

Payment will be made within 60 days of receiving the invoices from CRO by bank transfer. The balance will be paid in any case only after delivery to Bayer/CRO of all the completed case report forms whose queries have been resolved.

Bayer shall apply to the amount due the legally required withholding tax. If the rate of the withholding tax is reduced or annulled by the application of the Convention against Double Taxation in effect, withholding will not be applied or will be reduced only if the Hospital provides Bayer in a timely manner with the documentation (Freistellungsbescheid) issued by the German

presente contratto dovrà essere preventivamente approvato per iscritto da Bayer.

Gli importi di cui al presente articolo saranno corrisposti all'Azienda trimestralmente a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato da Bayer/CRO, da inviare ai seguenti indirizzi:

intestate a: Bayer Pharma AG 13342 Berlin - GERMANY P.IVA tedesca n: 136.563.568	inviare al seguente indirizzo: MAC 9 - 6° piano Via Benigno Crespi, 23 20159 Milano (Italia)
--	--

Il pagamento verrà effettuato entro 60 giorni dal ricevimento delle fatture da parte di CRO mediante bonifico bancario. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna a Bayer/CRO di tutte le schede raccolta dati compilate le cui queries siano stato risolte.

Bayer applicherà sul corrispettivo dovuto la ritenuta d'acconto prevista dalla normativa. Nel caso in cui il tasso della ritenuta d'acconto risultasse ridotta o annullata per effetto dell'applicazione della Convenzione contro le Doppie Imposizioni vigente, la ritenuta non verrà applicata o verrà applicata una ritenuta ridotta solo se l'Azienda fornirà tempestivamente a Bayer la documentazione



Financial Administration (Bundeszentralamt für Steuern), certifying that the payment is not subject to withholding or is subject to reduced withholding.

Tax withholdings shall be interpreted as if they were payments made by Bayer to the Hospital as convened in this agreement.

Bayer shall forward without delay the certificates of the tax withholdings made and paid as the Hospital's tax substitute.

If Bayer cannot deduct the withholding by the fulfilment of the payment obligation by agreement or compensation, the Hospital shall pay the withholding to Bayer separately.

If Bayer does not apply the withholding tax but is obligated, according to tax regulations, to pay the Financial Administration, the Hospital shall assist Bayer with all of the procedures required to obtain reimbursement from the Financial Administration or, in the absence of reimbursement to Bayer by the Financial Administration, the Hospital shall provide for reimbursement of the amount of the tax.

(Freistellungsbescheid) emessa dall'Amministrazione Finanziaria Tedesca (Bundeszentralamt für Steuern), che certifichi che il pagamento è non soggetto a ritenuta o soggetto a ritenuta in misura ridotta.

Le ritenute fiscali devono essere interpretate come se fossero pagamenti effettuati da Bayer all'Azienda secondo gli accordi del presente contratto.

Bayer dovrà inoltrare senza ritardo le certificazioni delle ritenute d'acconto operate e versate in qualità di sostituto d'imposta dell'Azienda.

Nel caso in cui Bayer non possa dedurre la ritenuta d'acconto per via dell'adempimento dell'obbligo di pagamento mediante accordo o compensazione, l'Azienda dovrà pagare la ritenuta d'acconto a Bayer separatamente.

Nel caso in cui Bayer non operasse la ritenuta d'acconto ma fosse comunque tenuta, secondo quanto previsto dalla normativa fiscale, al suo versamento all'Amministrazione Finanziaria, l'Azienda fornirà assistenza a Bayer in tutte le procedure necessarie per ottenerne il rimborso dall'Amministrazione Finanziaria o, in caso di mancato rimborso a Bayer da parte dell'Amministrazione Finanziaria, l'Azienda provvederà al rimborso dell'ammontare



- In addition to the above, for the entire duration of the Trial at the Trial Site, Bayer grants on free loan to the Hospital, which receives and accepts pursuant to and for the effects of Art. 1803 and ff. of the C.C. to which the parties submit, the following equipment, in perfect use and operating conditions and complying with the applicable safety rules in force (hereinafter called "Equipment"):

- No. 1 ECG machine Mortara ELITM 150 Rx.

For the sole purpose of calculating the potential loss of the Equipment, it is stated that its value is equal to € 1,264.00.

If provided for by the Hospital's regulations, the introduction of the Equipment shall be subject to the execution of a specific resolution to be issued at the same time as the resolution regarding the Trial or even within it.

The Hospital, and the Trial Site for it, undertakes to protect the Equipment with due diligence and to use it under the responsibility of the Principal Investigator and by means of its technically qualified staff, expressly and exclusively for the requirements of the Trial, in an appropriate manner and in accordance

dell'imposta.

- Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata della Sperimentazione presso il Centro Sperimentale, Bayer concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che a titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c. cui le parti si rimettono, la seguente apparecchiatura, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominata "Apparecchiatura"):

- N. 1 dispositivo ECG Mortara ELITM 150 Rx.

Ai soli fini del computo dell'eventuale perimento dell'Apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari ad € 1.264,00.

Se previsto dal regolamento dell'Azienda, l'introduzione dell'Apparecchiatura sarà subordinata all'esecutività di specifico atto deliberativo che sarà emesso contestualmente alla delibera relativa alla Sperimentazione o incluso nella stessa.

L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale, si impegna a custodire l'Apparecchiatura con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente





with the normal intended use of the Equipment. Bayer shall provide, at no expense to the Hospital, for the transportation, installation and removal of the Equipment and shall provide the Hospital free of charge with the consumables required to operate the Equipment. Bayer states under its own responsibility that the introduction of the Equipment does not bind the Hospital to the exclusive purchase of consumables.

As provided for by the technical manual of the Equipment, Bayer shall perform, at its own expense, in collaboration with the Principal Investigator, all technical interventions required for the proper operation of the Equipment, such as quality control, calibration and periodical safety checks. In the event of Equipment malfunction or breakdown, reported in a timely manner by the Principal Investigator, Bayer shall proceed directly or through specialized staff, to the corrective maintenance or repair or replacement with similar Equipment.

The Hospital may not assign the Equipment to third parties whether or not for consideration, even temporarily. The Hospital further undertakes to keep

ed esclusivamente per le necessità della Sperimentazione, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione d'uso dell'Apparecchiatura stessa. Bayer provvederà, senza oneri a carico dell'Azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'Apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'Azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dell'Apparecchiatura. Bayer dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dell'Apparecchiatura non vincola l'azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.

Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dell'Apparecchiatura, Bayer svolgerà a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore Principale, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali, controllo di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dell'Apparecchiatura, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore Principale, Bayer procederà direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga Apparecchiatura.

L'Azienda non può cedere l'Apparecchiatura a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'Azienda s'impegna inoltre a



free from any obligation or encumbrance the Equipment granted in free loan.

Bayer reserves the right to remove the Equipment early if it is used by the Hospital and through it by the Trial Site in an improper manner and/or with unsuitable consumables.

As guardian of the Equipment, the Hospital assumes from now on liability for any damage that might occur to persons or objects owned by it or by third parties, arising from an improper use or misuse of the Equipment or as a result of intent or gross negligence, therefore undertaking to hold harmless Bayer/CRO in relation thereto.

Any damages arising from manufacturing defects are covered by the manufacturer's warranty and/or by Bayer's insurance policy. It is further understood that only direct and duly documented damages shall be indemnified.

If the Equipment is stolen or lost, the Hospital shall, within two working days of the event, present an official report to the competent public authority, and within the same term will notify Bayer/CRO of the event. In all other cases of damage or destruction, the Hospital shall notify Bayer within 5 working days of

mantenere libera da ogni vincolo o gravame l'Apparecchiatura concessa in comodato.

Bayer si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'Apparecchiatura qualora la stessa sia utilizzata dall'Azienda e per essa dal Centro Sperimentale in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.

L'Azienda costituita custode dell'Apparecchiatura si assume sin d'ora la responsabilità per ogni eventuale danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso dell'Apparecchiatura o conseguente a dolo o colpa grave, impegnandosi pertanto a tenere Bayer/CRO sollevata e indenne al riguardo.

Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa di Bayer. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati esclusivamente i danni diretti, debitamente documentati.

In caso di furto o perdita dell'Apparecchiatura, l'Azienda provvederà, entro due giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto a Bayer/CRO nello stesso termine. In tutti gli altri casi di



the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be reported immediately.

In the event of irreparable damage or theft of the Equipment, Bayer shall replace it, with no additional cost to the Hospital, unless the event is a result of intent or gross negligence by the Hospital (or the Trial Site), in which case the Hospital shall assume sole liability.

At the end of the Trial, or earlier if the conditions are met, Bayer, also through the CRO, shall request the return of the Equipment after notifying the Principal Investigator 15 (fifteen) days in advance by means of a registered letter with return receipt or at any rate within 15 (fifteen) days of the Trial Site's closure visit.

The Hospital undertakes to return the Equipment in the same condition it was in when delivered, except for normal wear and tear due to use or its loss due to unforeseeable circumstances or force majeure, an expense not attributable to the Hospital provided that the event has been notified as provided above.

danneggiamento o distruzione, l'Azienda dovrà darne comunicazione a Bayer entro 5 giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dell'Apparecchiatura, Bayer provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'Azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Azienda (o del Centro Sperimentale), nel qual caso l'Azienda si assume la totale responsabilità.

Al termine della Sperimentazione, o in via anticipata nel caso ne ricorressero i presupposti, Bayer, anche attraverso la CRO, richiederà la restituzione dell'Apparecchiatura previa comunicazione allo Sperimentatore Principale con preavviso di 15 (quindici) giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 (quindici) giorni dalla data della visita di chiusura del Centro Sperimentale.

L'Azienda si obbliga a restituire l'Apparecchiatura nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore, spesa non imputabile all'Azienda purché l'evento sia stato notificato come sopra previsto.



4.2 The Hospital and the Principal Investigator undertake to comply with all instructions, directives and recommendations set forth in the opinion of the Ethics Committee. Furthermore, the Principal Investigator shall keep the Sponsor and the Ethics Committee informed of the progress of the Trial, and shall be required to report any adverse events or serious side effects, directly or indirectly related to the administration of the experimental drug that may occur during the Trial.

Documentation relating to the Trial that will remain property of the Hospital shall be kept for 15 years after the conclusion of the Trial or at any rate until a communication is received from Bayer authorizing its destruction.

The parties undertake not to assign this agreement to third parties without the prior written consent of the other party. Bayer may assign this agreement without the prior written consent of the Hospital only in the event of assignment to another Company of the Bayer Group or to another CRO - Contract Research Organization - appointed for the purpose by Bayer.

If the Principal Investigator is substituted, the

4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore Principale, inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in Sperimentazione.

La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per 15 anni dalla conclusione della Sperimentazione stessa o comunque sino alla comunicazione di Bayer che ne autorizzi la distruzione

Le parti si impegnano a non cedere il presente contratto a terzi senza il preventivo consenso scritto dell'altra parte. Bayer potrà cedere il presente contratto senza il preventivo consenso scritto dell'Azienda solamente nel caso di cessione ad altra Società del Gruppo Bayer o a CRO - Contract Research Organization - appositamente incaricata da Bayer.

In caso di sostituzione dello Sperimentatore



Hospital undertakes to obtain Bayer's prior written consent of the person chosen as the new Principal Investigator.

By signing this agreement the Hospital acknowledges that Bayer and/or other companies of the Bayer Group will make public, according to the circumstances, (1) the payments made by Bayer according to this agreement, (2) any expenses for travel, accommodations and meals for the Principal Investigator, if they are paid by Bayer and are related to the activities that are the subject of this agreement.

The Hospital states that it is aware that the aforementioned payments and expenses related to Research and Development activities will be made public anonymously, in aggregate form.

**Art. 5 - Responsibilities relating to the processing of personal information**

In accordance with Legislative Decree 196/2003 "Regulations governing the protection of personal data", as well as Guarantor's Resolution (Res. 52 of 24/07/2008), the Hospital and the Sponsor are each, within their own areas of responsibility, independent Data Controllers for data handling related to the conduct of the Trial covered by this agreement.

The Person in charge of Trial or Principal Investigator,

Principale l'Azienda si impegna ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.

Con la firma del presente contratto l'Azienda prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore Principale, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto.

L'Azienda dichiara di essere a conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata.

**Art. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali**

Ai sensi e a tutti gli effetti del D. Lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/07/2008) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali



under the foregoing Article 2, is the processor of the data for which the Hospital is the Data Controller.

Prior to commencing the Trial, the Principal Investigator must obtain the prescribed document of written informed consent from the patient; this consent must also be given in accordance with, and for the effects of, Legislative Decree No. 196/03. The Hospital shall be responsible for storing this document.

The patient information sheet and informed consent for personal data processing shall indicate the Controllers and persons responsible for processing, for the competence and responsibility of each, and shall comply with that approved and shared by the Ethics Committee and the indications provided by Data Protection Authority's provision (Guidelines of 24 July 2008).

CRO has been designated by the Sponsor to be in charge of processing data related to the conduct of the Trial.

The Sponsor and CRO undertake to process the personal data of the Principal Investigator and of the staff required for the execution of this agreement in compliance with the provisions of the regulations in force on personal data protection. In particular the Sponsor and CRO may communicate personal data of

L'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore Principale di cui al precedente art.2.

Lo Sperimentatore Principale, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/03. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.

L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali conterrà l'indicazione dei Titolari e dei Responsabili del trattamento, per la parte di competenza e responsabilità di ciascuno e sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato etico e alle indicazioni previste dal provvedimento del Garante (Linee Guida 24 luglio 2008).

La CRO è stata, dal Promotore, nominata responsabile del trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione.

Il Promotore e CRO si impegnano a trattare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori necessari per l'esecuzione del presente contratto, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. In particolare, il Promotore e CRO



the Principal Investigator and of the latter's collaborators to controlling, controlled and associated companies, to the regulatory authorities and to third parties exclusively for purposes connected to the conduct of the Trial. Data may be transferred not only inside the European Union, but also to third countries and in particular to the United States of America.

**Art. 6 - Personal data of the Parties**

The parties acknowledge that Decree Law No. 201 of 6.12.2011 converted with amendments, by Law No. 214 of 22.12.2011, in Art. 40, redefines "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4) establishing that the data of "artificial persons, entities and associations" are not personal data and that as such they are not considered as "interested parties" for Code application purposes.

**Art. 7 - Confidentiality - Policy on the publication of data, Ownership of data and of the Results**

Subject to the provisions of this Article 7, the Hospital, pursuant to Art. 1.16 and 1.21 of GCP implemented by the Min. Dec. of 15.07.1997, undertakes to maintain the confidentiality of all data, news and information provided by Bayer/CRO for the

potranno comunicare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori di quest'ultimo alle proprie società controllanti, controllate e collegate, alle autorità regolatorie e ad eventuali terzi esclusivamente per finalità connesse allo svolgimento della Sperimentazione. Il trasferimento dei dati potrà avvenire, oltre che nell'Unione Europea, verso Paesi terzi ed in particolare verso gli Stati Uniti d'America.

**Art. 6 - Dati personali delle Parti**

Le parti prendono atto che il Decreto Legge n. 201 del 6.12.2011 convertito con modificazioni, dalla Legge 22.12.2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del Codice.

**Art. 7 - Segretezza - Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati**

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite da Bayer/CRO per l'esecuzione



conduct of the Trial and not to disclose it to third parties without the prior written consent of Bayer/ Sponsor, and also undertakes not to use it for any purpose outside of the Trial.

The Hospital also undertakes to extend this requirement to the investigators and to any other person outside of the Hospital who, with the prior written consent of Bayer/Sponsor, for any reason becomes aware of such data, news and information.

These privacy and confidentiality obligations shall remain in force for 10 years after the conclusion of the Trial.

Without prejudice to the above, release of information is authorized:

- to the members of the Ethics Committee;
- to the Regulatory Authorities;
- where information must be made public pursuant to an imperative regulatory requirement or by order of a public authority, provided that the Hospital notifies the Sponsor in a timely manner;
- where the information is made publicly available by Bayer/Sponsor.

Since the ultimate goal of the Trial is to improve knowledge of the disease, the experimental active

della Sperimentazione e a non rivelarle a terzi, se non previo consenso scritto di Bayer/ Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.

L'Azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, estranea all'Azienda che, previo consenso scritto di Bayer/Promotore, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore per 10 anni dalla conclusione della Sperimentazione.

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- ai componenti del Comitato Etico;
- alle Autorità Regolatorie;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore;
- qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del i Bayer/ Promotore.

Poiché il fine ultimo della Sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul





ingredient as well as the risk-benefit ratio for the patient, the parties agree on the need to ensure the widest possible distribution and disclosure of the results in a consistent and responsible manner.

The Sponsor, also pursuant to Health Ministry Circular No. 6 of 2 September 2002, undertakes to disclose the results of the Trial in a timely manner, as soon as available from all the participating sites, and in any event not later than 12 months after its conclusion, using also the specific section of the National Observatory on Clinical Trials.

The Principal Investigator shall be entitled to publish and disseminate the results and, in accordance with the provisions in force concerning the confidentiality of sensitive data and the protection of patent rights, there shall be no restrictions relating to the publication and dissemination by Bayer/Sponsor, other than those contained in the Protocol accepted and signed by the Principal Investigator, on condition they are in anonymous form.

Because the Trial takes place in many sites worldwide, according to scientific standards the publication of the results obtained at the individual Trial Site may not take place before the first multicenter publication, in

principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.

Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della Sperimentazione in maniere tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.

Allo Sperimentatore Principale deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutele brevettuali, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte di Bayer/Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore Principale, a condizione che siano in forma anonima.

Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può



order for all of the data from all participating sites to be received, processed and analyzed. If such publication does not take place within eighteen (18) months of the complete closure of the Trial, the Principal Investigator may present or publish the results obtained at the Hospital with prior approval by Bayer/ the Sponsor in compliance with the provisions of this Article; consent may not be denied without reasonable justification.

For this purpose, before any publication or release of the results, the Principal Investigator shall provide Bayer/Sponsor, within 60 days prior to submission of the publication and/or of the presentation, a draft of the publication and/or presentation (whether it refers to a speech at a conference or written articles).

Bayer/Sponsor shall have a 60-day period from receipt of the proposed final manuscript to review it and shall have the right, during this period, to require a postponement of the publication and of the disclosure if, as a result of the review of the final manuscript, elements are found to support a patent protection initiative.

avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro diciotto (18) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso di Bayer/ del Promotore e nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.

A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore Principale dovrà fornire a Bayer/Promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

Bayer/Promotore avrà un periodo di 60 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione e della divulgazione qualora, a seguito della revisione del manoscritto finale, rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettuale.



Ownership of the rights to the results of the Trial, to data free from identifying elements and to everything produced in relation to the Trial, including all case report forms, documentation, information sheets, materials generated in any manner during the execution of the Trial, resides exclusively with the Sponsor, which acquires all related rights of ownership thereto and economic exploitation by virtue of this agreement.

Sponsor ownership shall therefore pertain to all scientific data, not personal data.

In particular, discoveries and inventions leading to improvements or new uses, or to new dosages or ways of dosing the drug used in the Trial and that are connected with, related to or come from the conduction of the Trial, or that occur during the Trial as specified in the protocol, and are based on are subject to patent applications by the Sponsor, or confidential information shall be the property of the Sponsor.

As indicated in the informed consent form, the Sponsor and the companies associated with the Bayer Group, and/or third parties appointed by them, may use, reproduce and transmit anonymized

La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione, sui dati privi di elementi identificativi e su quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, i fogli informativi, i materiali in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico in virtù della presente convenzione.

La proprietà del Promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali.

In particolare, saranno di proprietà del Promotore le scoperte e le invenzioni che portino a miglioramenti o a nuovi impieghi, o a nuovi dosaggi o forme di dosaggio del farmaco impiegato nella Sperimentazione e che siano in correlazione, o relative a, o provengano dall'esecuzione della Sperimentazione, o che si verifichino durante la Sperimentazione come specificato nel protocollo, e si basino su o siano soggette a richieste di brevetto da parte del Promotore, o a informazioni riservate.

Come indicato nel modulo del consenso informato, il Promotore e le società affiliate del Gruppo Bayer, e/o terzi da esse incaricate, potranno utilizzare, riprodurre e trasmettere immagini



radiological/diagnostic images, for any purpose and in any form or by any means, whether electronic or mechanical, including photocopies, recordings of any kind and form (for example, on CD-ROM), data bases and the Internet. For this purpose, the Hospital and/or the Principal Investigator acknowledge the Sponsor's unconditional right to access such images, guaranteeing that they will be obtained with the patient's consent and that they will not contain information that would allow the patient to be identified.

#### **Art. 8 - Insurance Coverage**

It is acknowledged that Bayer, in accordance with the laws in force, has obtained a suitable civil liability insurance policy covering the death and all temporary and/or permanent impairments of the health of the patients involved in the Trial or any other compensable personal damages attributable to civil liability of all subjects participating in the Trial. Bayer has contracted with Insurance Company HDI-Gerling Industrie Versicherung AG a Civil Liability Insurance Policy for Clinical Trials in Italy No. 390-01579967-14425.

radiologiche/diagnostiche rese anonime, per una qualsiasi finalità e in qualsivoglia forma o mezzo, elettronico o meccanico, incluse fotocopie, registrazioni di qualsiasi genere e forma (ad esempio su CD-ROM), banche dati e internet. A tal fine, l'Azienda e/o lo Sperimentatore Principale riconoscono al Promotore il diritto incondizionato di accedere a tali immagini, garantendo che le stesse vengano ottenute con il consenso del paziente e che non conterranno informazioni che rendano il paziente identificabile.

#### **Art. 8 - Copertura Assicurativa**

Si dà atto che Bayer, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla Sperimentazione. Bayer ha stipulato con la Compagnia Assicurativa HDI-Gerling Industrie Versicherung AG una polizza di assicurazione per responsabilità civile per sperimentazioni cliniche in Italia n. 390-01579967-14425.

**Art. 9 - Starting Date of the Agreement**

The parties agree that this agreement shall enter into effect on the date of the last signature of the agreement and shall remain in effect until closure of the Trial Site at the Hospital.

The ending date of the Trial is planned to be by approximately January 2022.

**Art. 10 - Withdrawal – Early Termination**

Bayer reserves the right to interrupt the Trial, at any time it considers it to be necessary, by giving 30 days' notice stating the reasons for the withdrawal, undertaking in any case to guarantee the health and safety of the patients in the study. Such notice shall be sent by registered letter or certified e-mail and shall take effect from the time of receipt by the other party.

Each party hereto also reserves the right to terminate the Trial immediately at any time for serious documented breaches by the other party.

If the Hospital is not able to begin the recruitment phase within the first month after the Trial site is activated, Bayer shall have the right, notifying the Hospital in writing, to (a) reduce with immediate

**Art. 9 - Decorrenza del contratto**

Le parti convengono che la presente convenzione avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro Sperimentale presso l'Azienda.

La data di termine della Sperimentazione è prevista indicativamente entro gennaio 2022.

**Art. 10 - Recesso – Interruzione anticipata**

Bayer si riserva il diritto di interrompere la Sperimentazione in qualunque momento lo ritenga necessario, mediante comunicazione scritta con preavviso di 30 giorni, nella quale sono motivate le ragioni del recesso, impegnandosi in ogni caso a garantire la salute e la sicurezza dei pazienti in studio. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata o PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di risolvere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte.

Qualora l'Azienda non fosse in grado di iniziare la fase di reclutamento entro il primo mese dall'attivazione del centro sperimentale, Bayer avrà il diritto, dandone comunicazione scritta



effect the number of subjects to be recruited; (b) extend the recruitment period; or (c) terminate this agreement with immediate effect.

In this case, the Principal Investigator and/or the Hospital shall conclude all outstanding activities working to guarantee the utmost protection of patients.

If the Trial is terminated early, Bayer will reimburse the Hospital for any expenses and fees actually accrued up to that point.

With the exception of the provisions of the previous points, this agreement is to be considered null and void as per article 1456 of the Italian Civil Code in the event that:

- a) the Trial is not conducted in compliance with Legislative Decree 6.11.2007 No. 200, with Legislative Decree 24.06.2003 No. 211 and in accordance with current Good Clinical Practice.
- b) the regulatory and legal authorizations required to conduct the Trial are denied or revoked, as of the date of such denial or revocation.
- c) Bayer does not approve the appointment of the new Principal Investigator in the case provided by article 4.2.

all'Azienda, di (a) diminuire con effetto immediato il numero dei soggetti da reclutare; (b) estendere il termine di reclutamento; o (c) risolvere il presente contratto con effetto immediato.

In tale caso, lo Sperimentatore Principale e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Al verificarsi della risoluzione anticipata della Sperimentazione, Bayer corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Fatto salvo quanto previsto dai precedenti commi, il presente contratto si intenderà risolto di diritto ai sensi dell'articolo 1456 c.c. qualora:

- a) la Sperimentazione non venga condotta in conformità al d.lgs. 6.11.2007 n. 200, al d.lgs. 24.06.2003 n. 211 e secondo le norme di Buona Pratica Clinica in vigore.
- b) siano state negate o revocate le autorizzazioni regolatorie e di legge necessarie per la conduzione della Sperimentazione, dalla data di tale negazione o revoca.
- c) Bayer non approvi il nominativo del nuovo Sperimentatore Principale nell'ipotesi di cui all'articolo 4.2.



In any case Bayer reserves the right to resolve the present agreement at any time it deems it necessary to terminate the Trial.

**Art. 11 - Notification of adverse events (AEs)**

Bayer shall be notified by the Hospital of all adverse events that occur during the Trial, as required by the protocol, reporting them on the corresponding page of the Case Report Form (CRF). In the event of a "serious" adverse event, whether or not it is considered to be related to the Trial drug/s, notification shall be made within 24 hours of the Principal Investigator becoming aware of it, at the following number:

- GPV.CaseProcessing@bayer.com Or +49 30 468 994 441.

With regard to Pharmacovigilance, the provisions contained in Legislative Decree No 211 of 24 June 2003, n. 211, as amended, shall apply.

The Hospital also undertakes to promptly notify Bayer/CRO of any new information or data collected in relation to the Trial drug.

**Art. 12 - Registration and stamp duties**

This agreement is subject to registration only if it is

In ogni caso Bayer si riserva il diritto di risolvere il presente contratto in qualunque momento lo ritenga necessario per interrompere la sperimentazione.

**Art. 11 - Segnalazione degli eventi avversi (AEs)**

Tutti gli eventi avversi che dovessero verificarsi nel corso della Sperimentazione dovranno essere segnalati dall'Azienda a Bayer, come richiesto dal protocollo, riportandoli sull'apposita pagina della Scheda Raccolta Dati (CRF). In caso di evento avverso "serio", sia esso considerato correlato o meno al farmaco/i in sperimentazione, la segnalazione deve essere comunicata entro 24 ore dall'avvenuta conoscenza dello Sperimentatore Principale al seguente numero:

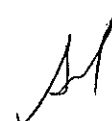
- GPV.CaseProcessing@bayer.com O +49 30 468 994 441.

Per quanto riguarda la Farmacovigilanza, verranno applicate le disposizioni contenute nel Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, ed eventuali successive modifiche.

L'Azienda si impegna altresì ad informare prontamente Bayer/CRO di qualsiasi nuova informazione o dato raccolto in riferimento al farmaco in Sperimentazione.

**Art. 12 - Registrazione e bolli**

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in



used. The costs for stamp duties are payable by Bayer.

**Art. 13 - Jurisdiction and applicable law**

This agreement shall be governed by Italian law.

In any controversy arising from the application and interpretation of this agreement, the Court of Palermo shall have sole jurisdiction, with the specific exclusion of any other general or elective Court.

**Art. 14 - Amendments and additions**

Any changes to this agreement may be made, by prior agreement of the parties hereto, solely through appropriate written amendments. The parties mutually acknowledge that each part of the agreement has been negotiated and therefore the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.

**Art. 15 - Prevention of Corruption, Compliance with the Laws and Obligations of the Parties**

Bayer and the Hospital agree that the provisions of this Agreement do not constitute and cannot constitute an incentive or consideration for any intention--past, present or future--to prescribe, manage, advise, acquire, pay, reimburse, authorize, approve or supply any product or service sold or

caso di uso. Le spese di bollo sono a carico di Bayer.

**Art. 13 - Foro competente e normativa applicabile**

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale o facoltativo.

**Art. 14 - Modifiche ed integrazioni**

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

**Art. 15 - Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti**

Bayer e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire





rendered by Bayer.

The Hospital acknowledges that any support and/or payment by Bayer is and will remain independent of any decision by the Hospital regarding the choice of medicinal products by the doctors and/or pharmacists who work for and in the Hospital.

The parties agree that they will not pay or promise to pay and/or authorize payment, directly or indirectly, of any amount, and that they will not give or promise to give or authorize the donation of objects of value, to any public official, doctor or person associated with a health organization, in order to obtain or maintain a business activity or to ensure an improper advantage for the Sponsor. The Hospital states and warrants that it will respect applicable anti-corruption Italian rules.

qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso da Bayer.

L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte di Bayer è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.

Le parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

Read, approved, and signed. / Letto, approvato e sottoscritto.

For the Hospital / Per l'Azienda  
The Director General / Il Direttore Generale

Dr. Renato Li Donni

Date: / Data: 22-10-15

Signature: / Firma:



For review and acceptance / Per presa visione e accettazione  
The Principal Investigator / Lo Sperimentatore Principale

Prof. Vincenzo Serretta

Date: / Data: 09/10/2015

Signature: / Firma:

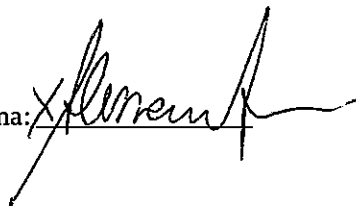


Signed for and on behalf of Bayer Pharma AG / Firmato per e per conto di Bayer Pharma AG  
Legal Representative of CRO / Legale Rappresentante della CRO

X Dr. Petra Bartolini

Date: / Data: 02.10.2015

Signature: / Firma:



## EXHIBIT A

Protocol No. 17712  
Payment Terms and Conditions  
Trial Site: Policlinico "Paolo Giaccone"  
University Hospital  
Principal Investigator: Prof. Vincenzo Serretta

**Payee:** Payment will be made by electronic funds transfer to Policlinico "Paolo Giaccone" University Hospital ("Payee") in Euro (€) according to the terms of this Exhibit A.

The Hospital acknowledges and agrees that the Payee designated herein is the proper Payee for this agreement. All payments made by CRO on behalf of Bayer as set forth herein shall be payable solely to Payee as detailed in the attached Beneficiary Details Form. Any such payments made to Payee which are due to any other party performing services in connection with the Trial shall be a matter solely between Payee and such party.

**Per Subject Costs:** Payments will be made on a per subject, per visit basis for visits completed, as detailed in the Payment Schedule, excluding Study level costs and invoiceable items given below. Payment for partially completed randomized subjects, i.e. early terminations, will be made on a per visit basis for work completed, in accordance with the Payment Schedule.

**Ongoing Payments:** Ongoing Payments will be made quarterly on a per subject, per visit basis for visits completed. Hospital shall receive 85% of each payment due and 15% shall be withheld until Trial completion and resolution of all site queries, constituting the Final Payment.

**Final Payment:** Final payment will include the cumulative withheld amounts of monies earned upon final acceptance by CRO/SPONSOR of the eCRF, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by CRO/SPONSOR, the return of all unused supplies to CRO/SPONSOR, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Clinical Study agreement (hereinafter the "Final Payment"). The Payee will have up to

## ALLEGATO A

Protocollo n. 17712  
Termini e condizioni del pagamento  
Centro Sperimentale: Azienda Ospedaliera  
Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"  
Sperimentatore principale: Prof. Vincenzo  
Serretta

**Beneficiario:** il pagamento sarà effettuato mediante trasferimento elettronico di fondi all'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" ("Beneficiario") in Euro (€) secondo i termini del presente Allegato A.

L'Azienda riconosce e acconsente che il Beneficiario ivi designato sia il beneficiario corretto di questa convenzione. Tutti i pagamenti effettuati da CRO a nome di Bayer, come stabilito in questa convenzione, saranno pagabili esclusivamente al Beneficiario così come descritto nel Modulo per il beneficiario. Tutti i pagamenti effettuati al Beneficiario dovuti ad altre parti che prestano servizi in relazione alla Sperimentazione saranno una questione che riguarderà esclusivamente il Beneficiario e tali parti.

**Costi per soggetto:** i pagamenti saranno effettuati per ogni soggetto e per ogni visita per le visite completate, come descritto nel Prospetto dei pagamenti, esclusi i costi relativi allo Studio e alle voci fatturabili elencate di seguito. Il pagamento per i soggetti randomizzati parzialmente completati (interruzione anticipata) saranno effettuati per ogni visita per il lavoro completato, secondo il Prospetto dei pagamenti.

**Pagamenti periodici:** i pagamenti periodici saranno effettuati trimestralmente per ogni soggetto e per ogni visita per le visite completate. L'Azienda riceverà l'85% di ogni pagamento dovuto e il 15% sarà trattenuto fino a completamento della Sperimentazione e la risoluzione di tutti i quesiti del centro e costituirà il pagamento finale.

**Pagamento finale:** il pagamento finale includerà le somme cumulative di denaro trattenute guadagnate fino all'accettazione finale da parte di CRO/Promotore della eCRF, al chiarimento di eventuali discrepanze sui dati, alla ricezione e all'approvazione di tutti i documenti regolatori ancora in sospeso come richiesto da CRO/Promotore, alla restituzione di tutti i materiali inutilizzati a CRO/Promotore, e all'adempimento di tutte le ulteriori condizioni pertinenti descritte



sixty (60) days from the Final Payment (*date of Final Payment EFT*) to submit any outstanding invoices, or payment discrepancies, for reimbursement consideration. If the money already paid to the Payee by CRO exceeds this final payment amount, the difference shall be returned by the Payee to CRO promptly.

The maximum amount payable for each patient completing all study visits will be € 6,261.68, broken out by completed visit as follows:

Visit Specification	Amount (euro)	in
Screening	686.72	
Day 1	593.92	
Day 15	307.40	
Day 29	469.80	
Week 16	564.92	
Week 32	530.12	
Week 48	530.12	
Week 64	530.12	
Week 80	530.12	
Week 96	530.12	
End of Study Treatment	501.12	
Follow up Visit 16 Weeks Post Treatment	162.40	
Follow up Visit 32 Weeks Post Treatment	162.40	
Follow up Visit 48 Weeks Post Treatment	162.40	
<b>TOTAL</b>	<b>6,261.68</b>	

Any treatment visits conducted beyond Week 96 will be paid with Week 96 rate, any Follow up Visit conducted beyond 48 Weeks Post Treatment will be paid with the Follow up 48 Weeks Post Treatment Visit rate.

in questa convenzione di studio clinico (d'ora in avanti "Pagamento finale"). Il Beneficiario avrà fino a sessanta (60) giorni di tempo a partire dal pagamento finale (*data del trasferimento di fondi elettronico del pagamento finale*) per inviare tutte le fatture in sospeso o per segnalare eventuali discrepanze nei pagamenti, per ottenere un rimborso. Se la somma già corrisposta al Beneficiario da CRO supera la somma del pagamento finale, la differenza sarà restituita immediatamente dal Beneficiario a CRO

La massima somma dovuta per ogni paziente che completa tutte le visite dello studio sarà di € 6.261,68, suddivisa in base alle visite completate nel modo seguente:

Dettagli della visita	Importo in (euro)
Screening	686,72
Giorno 1	593,92
Giorno 15	307,40
Giorno 29	469,80
Settimana 16	564,92
Settimana 32	530,12
Settimana 48	530,12
Settimana 64	530,12
Settimana 80	530,12
Settimana 96	530,12
Fine del trattamento dello studio	501,12
Visita di follow-up 16 settimane dopo il trattamento	162,40
Visita di follow-up 32 settimane dopo il trattamento	162,40
Visita di follow-up 48 settimane dopo il trattamento	162,40
<b>TOTALE</b>	<b>6.261,68</b>

Tutte le visite di trattamento condotte dopo la settimana 96 saranno pagate con la somma della settimana 96; tutte le visite di follow-up condotte dopo la settimana 48 dopo il trattamento saranno pagate con la somma della visita di follow-up 48 settimane dopo il trattamento.

Invoiceable Procedural Fees	Unit Cost
Follow up Visit Double Blind period -subjects who WD before metastasis and do not initiate subsequent antineoplastic therapy (every 16 weeks until death or EOS)	348.00
CT of Chest	670.00
CT of Abdomen	660.00
CT of Pelvis	660.00
MRI of Chest	540.00
MRI of Abdomen	595.00
MRI of Pelvic	575.00
Bone Scan	360.00
Confirmatory Anatomic CT of chest (for Bone Scan Lesions)	670.00
Confirmatory Anatomic CT of abdomen (for Bone Scan Lesions)	660.00
Confirmatory Anatomic CT of pelvis (for Bone Scan Lesions)	660.00
Confirmatory Anatomic MRI of chest (for Bone Scan Lesions)	540.00
Confirmatory Anatomic MRI of abdomen (for Bone Scan Lesions)	595.00
Confirmatory Anatomic MRI of pelvis (for Bone Scan Lesions)	575.00
Confirmatory Anatomic X-ray (for Bone Scan Lesions)	45.00
PG IC and PG sample	10.00
INR - local analysis for applicable subjects	10.00

Costi procedurali fatturabili	Costo unitario
Visita di follow-up periodo in doppio cieco - soggetti che si ritirano prima della metastasi e che non iniziano trattamenti antineoplastici successivi (ogni 16 settimane fino a decesso o EOS)	348,00
TAC del torace	670,00
TAC dell'addome	660,00
TAC della pelvi	660,00
RMN del torace	540,00
RMN dell'addome	595,00
RMN della pelvi	575,00
Scintigrafia ossea	360,00
TAC anatomica di conferma del torace (per la scansione delle lesioni ossee)	670,00
TAC anatomica di conferma dell'addome (per la scansione delle lesioni ossee)	660,00
TAC anatomica di conferma della pelvi (per la scansione delle lesioni ossee)	660,00
RMN anatomica di conferma del torace (per la scansione delle lesioni ossee)	540,00
RMN anatomica di conferma dell'addome (per la scansione delle lesioni ossee)	595,00
RMN anatomica di conferma della pelvi (per la scansione delle lesioni ossee)	575,00
Radiografia anatomica di conferma (per la scansione delle lesioni ossee)	45,00
Campione PG IC e PG	10,00
INR - analisi locale dei soggetti idonei	10,00

Amounts shown above include overhead.

**Screen Failure Reimbursement:** A screen failure is a patient, who (1) completes some or all of the Screening and Baseline Visit procedures as outlined in the Protocol and (2) does not meet the inclusion/exclusion criteria to continue in the Trial ("Screen Failure"). All screen failures shall be

17712 CTA\_PI Serretta\_V1\_27Aug2015\_final

Le somme sopra indicate includono le spese generali.

**Rimborso per i mancati superamenti dello screening:** uno Screen Failure è un paziente che (1) viene sottoposto ad alcune o tutte le procedure delle visite di Screening e Basale descritte nel Protocollo e (2) non soddisfa i criteri di inclusione/esclusione per continuare la

reimbursed at a rate of € 686.72 per screen failure. All Screen failure patients will be paid per site without prior written approval from Sponsor or its designee: CRO. The payment will also be completed retrospectively for work already performed since site initiation.

Screen failure amount does not include the Invoiceable Procedural Fees. If a subject fails screening and completes any of the Invoiceable Procedures, the Procedure(s) should be invoiced in addition to the Screen Failure payment.

**Standard of Care:** Hospital shall not charge any Study Subject or third-party payer for any Materials, or for Study procedures for which payment by CRO has or will be made under this agreement.

**EC Fees:** EC review fees will be reimbursed against invoice.

**Administrative Fee:** A one-time payment in the amount of € 1,595.00 will be reimbursed to the Hospital upon CRO/Bayer's approval of all regulatory documents, EC approval, fully executed contract and the conclusion of the site initiation visit to cover the costs of study initiation, EC submission preparation, and other administrative fees related to the Trial. This payment will be made upon receipt of invoice from the Hospital.

**Storage/Archiving Fee:** A one-time payment in the amount of € 130.00 will be reimbursed to the Hospital upon closure of the Trial to cover the cost of Record Storage/Archiving Fee related to the Trial. This payment will be made upon receipt of invoice from the Hospital.

**Pharmacy Fee:** A one-time payment in the amount of € 490.00 will be reimbursed to Hospital upon CRO/BAYER's approval of all regulatory documents, EC approval, fully executed contract and the conclusion of the site initiation visit to cover the Pharmacy fees related to the Trial. This payment will be made upon receipt of invoice from Hospital.

Sperimentazione ("Screen Failure"). Tutti gli Screen Failure saranno rimborsati nella misura di € 686,72 ciascuna. Tutti gli Screen Failure di un centro saranno pagate senza richiedere la previa approvazione scritta da parte del Promotore o dal suo designato: CRO. Il pagamento sarà anche versato in modo retroattivo per il lavoro già svolto dall'apertura del centro.

L'importo corrisposto per gli Screen Failure non comprende i Costi procedurali fatturabili. Se un soggetto fallisce lo screening e viene sottoposto a qualsiasi Procedura fatturabile, la Procedura/le Procedure deve/devono essere fatturata/e in aggiunta al pagamento dello Screen Failure.

**Standard di cura:** l'Azienda non chiederà ai soggetti dello Studio o a terze parti paganti di coprire i costi riguardanti i materiali o le procedure dello Studio per i quali CRO abbia corrisposto o corrisponderà un pagamento ai sensi del presente contratto.

**Oneri CE:** i costi della revisione del CE saranno rimborsati dopo emissione della fattura.

**Costi amministrativi:** all'Azienda sarà corrisposto un pagamento una-tantum della somma di € 1.595,00 dopo approvazione da parte di CRO/Bayer di tutti i documenti regolatori, approvazione CE, sottoscrizione del contratto e conclusione della visita di inizio studio per coprire i costi dell'inizio dello studio, della preparazione della sottomissione al CE e di altri costi amministrativi associati alla Sperimentazione. Questo pagamento sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall'Azienda.

**Costi di conservazione/archiviazione:** all'Azienda sarà corrisposto un pagamento una-tantum della somma di € 130,00 dopo la chiusura della Sperimentazione per coprire i costi di conservazione/archiviazione dei documenti associati alla Sperimentazione. Questo pagamento sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall'Azienda.

**Costi della farmacia:** all'Azienda sarà corrisposto un pagamento una-tantum della somma di € 490,00 dopo approvazione da parte di CRO/BAYER di tutti i documenti regolatori, approvazione CE, sottoscrizione del contratto e conclusione della visita di inizio studio per coprire i costi della farmacia associati alla Sperimentazione. Questo pagamento sarà effettuato dopo ricezione della fattura

**Unscheduled Visits:** An Unscheduled Visit is a visit not expressly set forth in the Study Event Schedule of the Protocol and can be conducted at any time during the study treatment period if there are significant abnormal safety findings requiring control assessments according to the judgment of the Principal Investigator. The Unscheduled Visit can be also conducted for other reasons if sponsor approval for conducting the Visit was obtained by the site prior to the Visit. Payment for the Unscheduled Visit will be made upon receipt of invoice from Hospital. The Visit will be paid with a rate of a standard treatment visit (Week 32). The Unscheduled Study Invoiceable Procedures completed on the Unscheduled Visit will be paid if conducted for the significant abnormal safety findings.

**Additional Testing, Treatment or Procedures:** Hospital will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the agreement or this Exhibit A, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by CRO/Bayer.

**Other Payment Terms**

Invoices shall be addressed to Bayer (name Bayer as recipient on the invoice) and sent on a quarterly basis to CRO:

<b>Name:</b>	ICON Plc
<b>Address:</b>	MAC 9 - 6th floor Via Benigno Crespi, 23 20159 Milan (Italy)
<b>Tel:</b>	02 46571100

Invoices shall include the following detail:

- Hospital/Principal Investigator name,
- Hospital/ Principal Investigator address, including country
- Hospital/ Principal Investigator invoice number and invoice date
- gross amount paid on behalf of Bayer to Hospital or Principal Investigator in Principal Investigator's or Hospital's invoicing currency

dall'Azienda.

**Visite non programmate:** una visita non programmata viene definita come una visita non espressamente stabilita nel Programma di Eventi dello Studio del Protocollo e può essere condotta in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento dello studio, se sono stati osservati eventi anormali significativi relativi alla sicurezza che richiedono valutazioni di controllo secondo il giudizio dello Sperimentatore Principale. La visita non programmata può essere inoltre condotta per altri motivi se prima della visita era stata ottenuta dal centro l'approvazione del Promotore per l'esecuzione della visita. Il pagamento della visita non programmata sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall'Azienda. La visita sarà pagata con la somma di una visita di trattamento standard (settimana 32). Le procedure fatturabili non programmate completate durante la visita non programmata saranno pagate se condotte a causa di eventi anormali significativi riguardanti la sicurezza.

**Ulteriori test, trattamenti o procedure:** l'Azienda non sarà rimborsato per ulteriori test, trattamenti o procedure non richiesti dal protocollo o specificati nel contratto o in questo Allegato A, tranne in caso di ulteriori test, trattamenti o procedure pre-approvati da CRO/Bayer.

**Altri termini di pagamento**

Le fatture dovranno essere intestate a Bayer (indicare Bayer come ricevente sulla fattura) e inviate su base trimestrale alla CRO:

<b>Nome:</b>	ICON Plc
<b>Indirizzo:</b>	MAC 9 - 6° piano Via Benigno Crespi, 23 20159 Milan (Italia)
<b>Tel:</b>	02 46571100

Le fatture dovranno contenere le seguenti informazioni:

- nome dell'Azienda/dello Sperimentatore Principale
- indirizzo dell'Azienda/dello Sperimentatore Principale, compreso lo stato
- numero e data di fattura dell'Azienda/dello Sperimentatore Principale
- importo complessivo pagato per conto di Bayer all'Azienda o allo Sperimentatore Principale nella valuta dello Sperimentatore Principale o dell'Azienda

- gross amount paid on behalf of Bayer to Hospital/ Principal Investigator in EUR
- if applicable any, German VAT included in gross amount paid to Hospital/ Principal Investigator in EUR.

The Hospital acknowledges and agrees that it is the proper payee under this agreement. If the Hospital wishes to be paid via bank transfer it must complete the Beneficiary Form attached.

- importo complessivo pagato per conto di Bayer all'Azienda o allo Sperimentatore Principale in Euro
- se applicabile, l'IVA tedesca deve essere inclusa nell'importo complessivo pagato all'Azienda o allo Sperimentatore Principale in Euro

L'Azienda riconosce e accetta di essere il beneficiario corretto ai sensi della presente Convenzione. Nel caso in cui l'Azienda desideri essere pagata a mezzo bonifico bancario, è necessario completare il Modulo per il beneficiario allegato.







### Beneficiary Details Form - EU

Study Protocol No. 17712 Site No. 1719

Beneficiary description:  Institution  Principal Inv.  Sub-Inv.  Other: \_\_\_\_\_  
*(please tick relevant box)*

I, the undersigned beneficiary, hereby declare that the information provided in this Beneficiary Details Form is both true and correct. I acknowledge that the information I have provided herein: (i) may constitute personal data; and (ii) serves to enable ICCN to make payment/s to me in accordance with the Clinical Trial Agreement for the Study in which I am participating in as a Clinical Investigator or member of the study team.

Furthermore I consent to the processing of my personal data by the Sponsor, ICCN and/or its affiliates for the above mentioned purposes and grant my consent for the transfer of my personal data to ICCN and/or its affiliates, Sponsor(s), regulatory authorities, auditors and study related personnel. I understand and agree that my personal information may be moved outside the jurisdiction to which I am in to another jurisdiction or to a jurisdiction outside the EU and which may not provide the same level of personal data protection or have any data protection legislation in place. ICCN will take all reasonable security precautions to protect your personal data against all unlawful forms of processing.

#### Beneficiary Details

Beneficiary Name Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"

#### Beneficiary address and contact details

Street	Via del Vespro 129		
City	Palermo	Post Code	90127
Country	Italy		
Telephone number	3 9 0 9 1 6 5 5 5 5 2 4		
Email address	m a x u n i @ y a h o o . i t		

**NB\*** Please note payment notification & information relating to payments may be electronically sent to the email.

#### Beneficiary Account Details

Name of Account Holder\* \_\_\_\_\_  
*(fill out only if different to beneficiary name)*

IBAN Number: (mandatory) I T 3 6 P 0 1 0 0 5 0 4 6 0 0 0 0 0 0 0 0 2 1 8 0 3 0

Account Number \_\_\_\_\_ *Mandatory for countries outside EU*

SWIFT / BIC code (mandatory) B N L I I T R R \_\_\_\_\_ *Swift code should have 8 or 11 digits. First 2 IBAN digits must match 5th and 6th SWIFT/BIC digits.*

Reference: (if applicable) \_\_\_\_\_

Bank Name and Address Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.

Street	Via Roma 297		
City	Palermo	Post Code	90133
Country	Italy		

If VAT is to be charged please ensure you have completed the invoice information fields below:

(1) VAT rat \_\_\_\_\_ % (2) VAT identification Number: \_\_\_\_\_

Beneficiary Signature: \_\_\_\_\_  
*(handwritten signature)*

Date: 22-10-15

\_\_\_\_\_  
*(print in capitals)*