

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



2

Deliberazione n. **1100**

del. **23-10-18**

Stipula della convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O. di Reumatologia e la Società Pfizer srl per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "Studio spontaneo CREARE 2017 - Role of Jack and STAT inhibition in modulating innate immune responses in patients with Rheumatoid Arthritis" - (WI232161) - Sperimentatore Principale Dott. Francesco Ciccia

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

Dott. Fabrizio De Nicola

Nominato con D.A. n. 392/2017

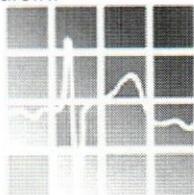
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal

D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Fabrizio Di Bella

e del Direttore Sanitario Dott. Maurizio Montalbano

Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



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



Delibera n. 1100 del 23-10-18

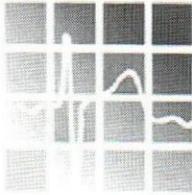
IL COMMISSARIO

- 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. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo 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 verbale n. 7 del 9/7/2018 con il quale il Comitato Etico Palermo 1 ha approvato lo studio dal titolo: "**Studio spontaneo CREARE 2017 - Role of Jack and STAT inhibition in modulating innate immune responses in patients with Rheumatoid Arthritis**" - (WI232161) - Sperimentatore Principale Dott. Francesco Ciccia.

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

DELIBERA

Di approvare la convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O. di Reumatologia e la Società Pfizer srl per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "**Studio spontaneo CREARE 2017 - Role of Jack and STAT inhibition in**



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



**modulating innate immune responses in patients with Rheumatoid Arthritis" - (WI232161) -  
Sperimentatore Principale Dott. Francesco Ciccia.**

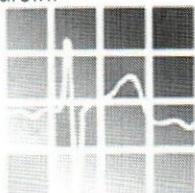
Di prendere atto che il Dott. F. Ciccia Sperimentatore Principale, ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

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. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario  
Dott. Maurizio Montalbano

Il Commissario  
Dott. Fabrizio De Nicola

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>28-10-18</u> e fino al <u>11-11-18</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:

## **ACCORDO PER LO SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' DI RICERCA NON A FINI INDUSTRIALI**

Il presente contratto, relativo ad un'attività di ricerca (nel seguito "**Contratto**")

Tra

Pfizer S.r.l., società diretta e coordinata da Pfizer Inc., con sede legale e domicilio fiscale in Latina, Via Isonzo n. 71, e sede amministrativa in Roma - via Valbondione n. 113, rappresenta dal Direttore Medico Dott.ssa Barbara Capaccetti, munita dei necessari poteri per la sottoscrizione del presente atto (di seguito, per brevità, "**Pfizer**")

e

l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Unità Operativa di Reumatologia con sede in Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo, Codice Fiscale e Partita IVA 05841790826, legalmente rappresentata dal Direttore Generale Dott. Fabrizio De Nicola munito dei necessari poteri per la sottoscrizione del presente atto (di seguito, per brevità, il "**Promotore**")

Pfizer ed il Promotore qui di seguito collettivamente definite come le "**Parti**" e singolarmente come la "**Parte**"

### **PREMESSO CHE**

1. Nell'ambito delle attività del Servizio Sanitario Nazionale vengono condotte sperimentazioni cliniche dei medicinali che non hanno finalità di lucro, ma sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica e come tali sono parte integrante dell'assistenza sanitaria;
2. Il Promotore ha progettato ed intende condurre uno studio clinico dal titolo "CREARE 2017 \_ Role of JAK and STAT inhibition in modulating innate immune responses in patients with Rheumatoid Arthritis" - Prot Pfizer # WI232161 (di seguito lo "**Studio**"), come descritto nel protocollo di cui all' Allegato A (di seguito il "**Protocollo**");
3. il Promotore ha conferito l'incarico di Ricercatore Responsabile e Coordinatore dello Studio al Prof. Francesco Ciccia che svolge la sua attività presso l'Unità Operativa di Reumatologia (di seguito, il "**Ricercatore Principale**");
4. il Promotore è sponsor dello Studio ai sensi del Decreto Ministeriale del 17 Dicembre 2004;

5. lo Studio inizierà solo dopo l'ottenimento da parte del Promotore dell'approvazione da parte del Comitato Etico;
6. lo Studio coinvolgerà il farmaco Tofacitinib (di seguito il "**Prodotto Pfizer**");
7. lo Studio, così come descritto nel Protocollo, non viene realizzato per lo sviluppo a fini industriali di farmaci né per finalità di lucro, bensì ha il precipuo scopo di fornire agli operatori sanitari uno strumento per utilizzare al meglio i farmaci e migliorare la pratica clinica;
8. il Promotore ha dichiarato di possedere il know-how, le qualifiche tecniche e/o professionali le autorizzazioni, e quanto altro richiesto dalla vigente normativa al fine di condurre lo Studio in conformità con il Protocollo e con il presente Contratto;
9. il Promotore necessita di reperire finanziamenti al fine di condurre lo Studio;
10. Pfizer, tenuto conto degli obiettivi e delle caratteristiche dello Studio, si è dichiarata disponibile a fornire al Promotore un contributo economico al fine di coprire parte delle spese necessarie per condurre lo Studio;
11. Pfizer si è dichiarata altresì disponibile a fornire, a titolo gratuito, il Prodotto Pfizer impiegato nello Studio nelle quantità necessarie per la conduzione dello stesso.

**Premesso quanto sopra, facente parte integrante del presente Contratto, unitamente a tutti i suoi Allegati, le Parti convengono e stipulano quanto segue:**

**1. – PROMOTORE E PERSONALE DI RICERCA**

- 1.1 Promotore. Lo Studio sarà condotto sotto l'esclusiva responsabilità del Promotore.
- 1.2 Delega di responsabilità da parte del Promotore. Il Promotore, previa comunicazione a Pfizer, potrà delegare le proprie responsabilità al personale coinvolto nello Studio entro i limiti concessi dalle norme esistenti in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche.
- 1.3 Obblighi. Il Promotore si impegna a realizzare tutte le attività connesse alla esecuzione del Contratto con la massima diligenza, secondo standard di elevata professionalità e qualità, in conformità di leggi e regolamenti vigenti ed in particolare garantisce che verranno rispettate tutte le disposizioni applicabili all'attività oggetto del Contratto. Il Promotore sarà pertanto responsabile, nei confronti di Pfizer, di condurre lo Studio nel

pieno rispetto di quanto sopra e dei termini stabiliti nel presente Contratto. Tale responsabilità deve intendersi estesa all'operato di tutto il personale del Promotore e del Ricercatore Principale. Fermo restando quanto previsto al precedente articolo 1.2, il Promotore s'impegna affinché il delegato del Promotore, il personale di quest'ultimo e più in generale tutto il personale coinvolto nella conduzione dello Studio, rispetti tutte le disposizioni del presente Contratto ad esso applicabili e le leggi vigenti, mallevando e tenendo indenne Pfizer in caso di mancato rispetto da parte di questi ultimi dei termini stabiliti nel presente Contratto e delle leggi vigenti.

- 1.4** Conformità con le direttive del Promotore. Il Promotore assicurerà che il delegato del Promotore, laddove incaricato, agisca conformemente alle direttive ed alle procedure interne del Promotore, comprese le direttive relative a questioni di natura finanziaria. Il Promotore comunicherà immediatamente a Pfizer la presenza di eventuali conflitti tra i termini del presente Contratto e le direttive o procedure suddette, ed entrambe le Parti si impegneranno a trovare una soluzione adeguata.
- 1.5** Autorizzazioni. Il Promotore dichiara che sia quest'ultimo che il delegato del Promotore, laddove incaricato, hanno ottenuto tutte le autorizzazioni, le abilitazioni ovvero le licenze necessarie allo svolgimento delle attività di cui al Contratto. Ogni eventuale rapporto con Autorità e/o Enti Pubblici o Privati che dovesse rendersi necessario intrattenere ai sensi della legislazione vigente per espletare le attività di cui al presente Contratto, sarà di esclusiva competenza e dovrà svolgersi sotto l'esclusiva responsabilità del Promotore. Il Promotore dichiara e garantisce altresì di disporre della piena autorità per concludere il presente Contratto e per assumere gli impegni contemplati dal medesimo ed inoltre garantisce che, alla data di sottoscrizione del presente Contratto, non è a conoscenza di qualsivoglia contratto, onere, azione, domanda giudiziale o procedura, sia attuali sia potenziali, che possa ostacolare l'esecuzione dei propri obblighi previsti a proprio carico dal presente Contratto.

## **2. – PROTOCOLLO**

- 2.1** Protocollo. Lo Studio sarà condotto secondo quanto indicato nel Protocollo messo a punto dal Promotore.

**2.2** Emendamenti. Nel caso in cui il Promotore apporti modifiche al Protocollo tali da influire in modo significativo sulla somministrazione o sull'utilizzo del Prodotto Pfizer (es. posologia o durata del trattamento), sugli obiettivi dello Studio o sui rischi potenziali per i soggetti partecipanti allo Studio, sarà cura del Promotore informarne immediatamente Pfizer per iscritto. Fermo restando quanto previsto dall'articolo 11.2 lett. b), Pfizer potrà decidere di continuare a sostenere la conduzione dello Studio solo dopo aver esaminato tali modifiche.

### **3. – CONDUZIONE DELLO STUDIO**

**3.1** Promotore dello Studio. Pfizer non è da considerarsi promotore della sperimentazione, in particolare ai sensi del Dlgs. 211/2003 e delle altre normative vigenti in materia. Il Promotore non potrà in nessun caso lasciar intendere a terzi, compresi i soggetti partecipanti allo Studio, che Pfizer sia promotore dello Studio.

**3.2** Aspetti di natura regolatoria. Il Promotore è il solo responsabile del rispetto di tutti gli obblighi di natura regolatoria e di quelli relativi alla segnalazione di eventi avversi attinenti alla conduzione dello Studio, compreso, tra gli altri, l'obbligo di ottenere dalla competente autorità regolatoria tutte le autorizzazioni necessarie per lo Studio.

**3.3** Procedure e standards. Il Promotore si impegna e farà sì che il delegato del Promotore, laddove incaricato, si impegni a condurre lo Studio conformemente a quanto indicato nel Protocollo, alle Linee Guida di Buona Pratica Clinica dell'*International Conference on Harmonization (ICH GCP)*, nonché a tutte le leggi, le norme ed i regolamenti applicabili, tra cui in particolare il Dlgs. 211/2003 ed il Decreto Ministero Salute 17.12.2004, recante *Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria*.

**3.4** Approvazione da parte di organismi etici indipendenti. Il Promotore è tenuto ad assicurare che il Protocollo ed i suoi emendamenti ricevano l'approvazione e siano soggetti alla continua supervisione di un appropriato Comitato Etico Indipendente.

- 3.5** Consenso Informato. Il Promotore dovrà ottenere il consenso informato di tutti i soggetti partecipanti allo Studio, conformemente alle Linee Guida di Buona Pratica Clinica ICH e alle normative applicabili. I soggetti partecipanti allo Studio dovranno essere informati dal Ricercatore Principale del supporto fornito da Pfizer per la conduzione dello stesso. Pfizer non è tenuta a partecipare all'elaborazione del documento di consenso informato, né a svolgere attività di revisione o di commento sullo stesso.
- 3.6** Monitoraggio o Raccolta dei Dati. Pfizer non è tenuta ad eseguire il monitoraggio dello Studio né a ricevere dati sui soggetti coinvolti nello Studio, ad eccezione di quanto descritto nel successivo articolo 3.7 "Farmacovigilanza".
- 3.7** Farmacovigilanza. Nel corso dello svolgimento dello Studio, il Promotore si impegna e farà sì che il delegato del Promotore, laddove incaricato, si impegni anche nei confronti di Pfizer, ad adempiere agli obblighi in materia di farmacovigilanza di cui al Dlgs. 211/2003 ed al Dlgs. 219/2006 ed alle altre normative vigenti in materia, secondo la procedura meglio descritta in allegato al presente Contratto, di cui costituisce parte integrante (Allegato B).
- 3.8** Durata dello Studio. Il Promotore prevede di completare la conduzione dello Studio (arruolamento di tutti i soggetti partecipanti e completamento di tutte le attività previste dal Protocollo per ciascun partecipante) entro 24 mesi dalla sottoscrizione del Contratto previa approvazione dello Studio da parte del Comitato Etico. Qualora cause di forza maggiore impediscano il regolare svolgimento dello Studio, il termine di scadenza dello stesso verrà prorogato di un periodo di tempo uguale a quello dell'interruzione dovuta a tali cause, salvo che la durata dell'impedimento non si protragga oltre 6 mesi, nel qual caso il presente Contratto potrà essere rinegoziato o risolto consensualmente dalle Parti per iscritto.
- 3.9** Indipendenza nella conduzione dello Studio. Le Parti riconoscono e si danno reciprocamente atto che il supporto fornito da Pfizer al Promotore ai sensi del successivo articolo 4 non influenzerà in alcun modo l'indipendenza e l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale di quest'ultimo nello svolgimento dello Studio.

#### **4. – Contributo economico per lo svolgimento dello studio**

A titolo di contributo per l'effettuazione dello Studio, il cui utilizzo non influenzerà in alcun modo l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello Sperimentatore, Pfizer verserà alla Controparte la somma di **Euro 70.000,00 (settantamila/00)**. Nessun altro importo è dovuto da Pfizer oltre alla richiesta di contributo fatta dallo sperimentatore.

**4.1** La somma di Euro 70.000,00 (settantamila/00) sarà versata da Pfizer alla controparte secondo le seguenti modalità:

- La somma di Euro 60.000,00 (sessantamila/00) alla data di sottoscrizione del presente Contratto, ottenuta anche approvazione del Comitato Etico e dietro presentazione di regolare ricevuta di pagamento;
- Euro 10.000,00 (diecimila/00) al completamento dello Studio per la quale si rimanda all'art.3.8 del presente Contratto, dietro presentazione di regolare ricevuta di pagamento;

I pagamenti saranno effettuati mediante versamento presso le coordinate bancarie indicate dal promotore e riportate successivamente sulla ricevuta fiscale.

**4.2** Natura del supporto. Il presente Contratto non è influenzato in alcun modo da eventuali rapporti professionali, pre-esistenti o futuri tra il Ricercatore Principale e/o il Promotore e Pfizer. Esso è inoltre indipendente da qualunque decisione di tipo professionale o altro che il Ricercatore Principale e/o il Promotore e la Pfizer, abbiano preso o potranno prendere in relazione a Pfizer o ai prodotti di Pfizer.

**4.3** Presentazione della documentazione necessari. Pfizer dovrà ricevere una copia firmata del presente Contratto e copia dell'approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico.

**4.4** Costi inclusi nel Budget Originale. Le Parti dichiarano che le somme corrisposte da Pfizer ai sensi del precedente art. 4.1 sulle quali si basa lo svolgimento dello Studio, riflettono una stima accurata dei fondi necessari per lo Studio in tutti i centri sperimentali per la stipula di un eventuale assicurazione studio specifica qualora prevista ai sensi della vigente normativa di settore e per produrre un manoscritto con i risultati finali incluse le spese relative alla pubblicazione.

- 4.5 Fair market value.** Le Parti riconoscono e si danno reciprocamente atto che l'importo del contributo di cui al presente articolo 4 riflette il valore di mercato delle attività poste in essere dal Promotore e dal Ricercatore Principale nella conduzione dello Studio.
- 4.6 Compensazione finanziaria.** Pfizer si riserva in ogni caso il diritto di compensare le somme a qualsiasi titolo dovute al Promotore con i propri crediti vantati a qualsiasi titolo verso lo stesso, indipendentemente dalla loro causa e dal momento in cui questi sono sorti. La compensazione finanziaria potrà essere ammessa anche tra crediti e debiti nascenti da rapporti giuridici diversi.
- 4.7 Farmaco dello Studio.** Il Promotore non richiede a Pfizer la fornitura di farmaco. Tuttavia, per il Prodotto Pfizer che il Promotore utilizzerà nel corso dello studio, il Promotore sarà responsabile dell'eventuale riconfezionamento al fine di garantirne l'uso appropriato nell'ambito dello studio conformemente con le normative vigenti in materia. Il Promotore dovrà assicurare che tutte le operazioni di confezionamento, etichettatura o test del Prodotto Pfizer saranno eseguite conformemente con le normative applicabili.
- 4.8 Conservazione e distribuzione.** Il Promotore assicurerà che verrà eseguito un controllo adeguato delle scorte di Prodotto Pfizer e si impegnerà a distribuirlo esclusivamente al personale di ricerca direttamente coinvolto nella conduzione dello Studio.
- 4.9 Distruzione delle scorte di farmaco scadute o inutilizzate.** Salvo diversa indicazione scritta da parte di Pfizer, il Promotore si impegna ad eliminare tutte le scorte di Prodotto Pfizer giunte a scadenza durante la vigenza del presente Contratto, nonché tutte le scorte ancora inutilizzate al termine del presente Contratto. Il Promotore provvederà alla distruzione di tale materiale sotto la sua responsabilità, conformemente ai regolamenti applicabili, alle normative vigenti e alle procedure vigenti in vigore presso il Promotore.
- 4.10 Titolarità e utilizzo dei diritti.** Fatta eccezione per gli utilizzi espressamente indicati nel Protocollo, e limitatamente agli stessi, il presente Contratto non implica, da parte di Pfizer, alcuna concessione esplicita o implicita dei diritti di proprietà intellettuale sul Prodotto Pfizer o sui metodi di

produzione o utilizzo dello prodotto stesso in favore del Ricercatore Principale, del Promotore o del delegato del Promotore laddove incaricato. Il Ricercatore Principale utilizzerà il Prodotto Pfizer esclusivamente secondo quanto specificato nel Protocollo. Qualsiasi altro utilizzo del Prodotto Pfizer dovrà considerarsi una violazione sostanziale del presente Contratto.

## **5. – PROPRIETÀ ED UTILIZZO DEI DATI RELATIVI ALLO STUDIO**

- 5.1** La proprietà dei dati risultanti dallo Studio sarà del Promotore. Il Promotore e il Ricercatore Responsabile saranno liberi di pubblicare i risultati dello Studio, nel rispetto delle condizioni previste nell'articolo 7 del presente Contratto, e di utilizzare i dati ottenuti nello Studio per le proprie finalità ed i propri programmi, sia di ricerca che di natura didattica.
- 5.2** Tuttavia, tenuto conto del contributo per l'effettuazione dello Studio messo a disposizione da Pfizer il Promotore si impegna per sé e per il delegato del Promotore a non utilizzare né a consentire ad altri di utilizzare i dati dello Studio per procurare vantaggio commerciale a terzi.
- 5.3** Inoltre, poiché Pfizer è interessata a conoscere i risultati dello Studio e il Promotore è disposto a portare a conoscenza della Pfizer i risultati dello Studio, il Promotore porterà a conoscenza di Pfizer, in modo prioritario rispetto a qualsiasi altro soggetto terzo, il manoscritto con i risultati originatesi dallo Studio oggetto del presente Contratto.

## **6. – MANOSCRITTO DELLO STUDIO**

Entro sei mesi dal completamento dello Studio o dalla cessazione del presente Contratto, a seconda di quale delle due situazioni si verifichi prima, il Promotore, anche mediante il Ricercatore Principale, potrà fornire a Pfizer un manoscritto con i risultati finali dello Studio destinato alla pubblicazione, ai sensi dell'articolo 7 del presente Contratto. Qualora il Contratto termini anticipatamente, il manoscritto sullo Studio dovrà comprendere almeno i risultati ottenuti nello Studio fino alla data di cessazione del Contratto.

## **7. – PUBBLICAZIONI**

- 7.1** Pfizer favorisce l'esercizio della libertà accademica ed incoraggia il Ricercatore Principale a pubblicare i risultati dello Studio, indipendentemente dal fatto che tali risultati siano o meno favorevoli al Prodotto Pfizer.

- 7.2** Fatto salvo quanto disposto dall'art. 5.3.(c) del Decreto Ministero Salute, recante *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per la sperimentazione clinica dei medicinali*, per evitare che si verifichi una divulgazione involontaria di invenzioni non soggette a brevetto e relative al Prodotto Pfizer, il Promotore invierà per conoscenza a Pfizer (almeno 30 giorni prima della presentazione del manoscritto e almeno 15 giorni prima di altra pubblica divulgazione, quale ad esempio abstract a convegni e congressi) eventuali testi contenenti i risultati dello Studio.
- 7.3** Rispetto di principi e standard. Il Promotore e il Ricercatore Responsabile dovranno attenersi agli standard deontologici generalmente riconosciuti in materia di pubblicazioni e diritti d'autore, compresi i principi contenuti nel documento *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, <http://www.icmje.org/index.html#authorship>, elaborato del Comitato Internazionale degli Editori di Riviste Medico-scientifiche.
- 7.4** Divulgazione del supporto fornito da Pfizer. Il Ricercatore Principale è tenuto a comunicare, in qualunque pubblicazione relativa ai risultati dello Studio, il fatto che Pfizer ha fornito il proprio supporto alla conduzione dello stesso.

## **8. – INVENZIONI**

I risultati dello Studio non potranno essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco, a fini regolatori o a fini commerciali.

## **9. – RISERVATEZZA**

- 9.1** Il presente Contratto, come pure tutte le informazioni, cognizioni e i documenti ad esso relativi o relativi ai Prodotti Pfizer di cui il Promotore dovesse venire a conoscenza nel corso della realizzazione dello Studio, sono strettamente confidenziali e il Promotore si obbliga, anche in nome e per conto del delegato del Promotore, a non divulgarne e/o a farne divulgare dal personale designato allo svolgimento dello Studio nei confronti di qualsiasi persona non autorizzata, il contenuto senza il previo consenso scritto di Pfizer, salvo che dette informazioni non siano già di pubblico dominio.

- 9.2** In particolare tali informazioni e documentazioni rimarranno di esclusiva proprietà di Pfizer e potranno essere utilizzati esclusivamente per la esecuzione del presente Contratto. In relazione a tali informazioni e documentazioni il Promotore garantisce e si impegna personalmente a:
- non consegnarli, non esporli, non farne prendere visione o comunque non rivelarne il contenuto a terzi, conservandoli con la massima cura e riservatezza e separatamente dalla documentazione appartenente a terze parti;
  - non riprodurli o copiarli se non nei limiti espressamente autorizzati da Pfizer;
  - distruggerli o restituirli prontamente a Pfizer allo spirare del presente Contratto per qualsiasi causa esso avvenga e, in ogni caso, ogni qualvolta Pfizer lo dovesse richiedere;
  - utilizzarli solo ed esclusivamente per le finalità del presente Contratto essendo espressamente vietato utilizzarli, trattenerli e rivenderli per proprie attività o finalità, salvo previo consenso scritto di Pfizer.
- 9.3** Il Promotore sarà responsabile nei confronti di Pfizer per qualsiasi danno da questo subito a causa del mancato rispetto da parte del Promotore degli obblighi derivanti dal presente articolo 9. Il Promotore imporrà al personale impiegato nello Studio, incluso quello del delegato del Promotore, il rispetto di detti obblighi e sarà direttamente responsabile nei confronti di Pfizer di eventuali inadempimenti da parte loro.
- 9.4** Le Parti concorderanno preventivamente il contenuto di qualsiasi comunicazione, annuncio pubblico o simili divulgazioni, incluse interviste, dichiarazioni e referenze, relative al presente Contratto e ai rapporti con Pfizer, dando a Pfizer, a suo insindacabile giudizio, la facoltà di rivedere anticipatamente il contenuto oppure di opporsi alla divulgazione.

## **10. – RISARCIMENTI E RESPONSABILITA'**

Lo Studio non è progettato, sponsorizzato, promosso né gestito da Pfizer; per tale motivo, Pfizer non sarà tenuta a fornire risarcimenti di alcun tipo. Il Promotore sarà responsabile nei confronti di terzi per eventuali danni causati loro nel corso dello svolgimento dello Studio. Il Promotore si impegna, pertanto, a manlevare e tenere indenne Pfizer da qualsiasi pretesa, ivi inclusa quella indennitaria e/o risarcitoria, possa essere



avanzata da terzi, sia in via giudiziale – in sede civile e/o penale e /o amministrativa – e sia in via stragiudiziale, qualora connessa e/o collegata all'esecuzione del Contratto.

Il Promotore si impegna altresì a stipulare apposita copertura assicurativa con una primaria compagnia assicurativa, secondo quanto prescritto dalla vigente normativa in materia.

## **11– DURATA E CESSAZIONE DEL CONTRATTO**

**11.1** Durata del Contratto. Fermo restando quanto previsto dal precedente articolo 3.8 "Durata dello Studio", il presente Contratto sarà efficace e produttivo di effetti dalla data della sua sottoscrizione e fino al termine dello studio come definito nel protocollo. A partire da tale momento il Contratto cesserà improrogabilmente di avere efficacia, senza necessità di ulteriori comunicazioni tra le Parti salvo diverso accordo tra le Parti e fatte salve le previsioni in materia di recesso e risoluzione previste nel presente Contratto. Ove le Parti abbiano dato esecuzione al Contratto in data precedente a quella della sua sottoscrizione, le prestazioni eseguite *medio tempore* dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Contratto.

**11.2** Cause di cessazione del Contratto. Il presente Contratto cesserà di produrre effetti non appena si verificherà uno dei seguenti casi:

- (a) Completamento dello Studio. Ai fini del presente Contratto, si dovrà intendere per "Completamento dello Studio" il completamento di tutte le attività previste nel Protocollo per tutti i soggetti arruolati, compreso l'invio a Pfizer di un manoscritto sui risultati finali dello Studio.
- (b) Cessazione anticipata del Contratto da parte di Pfizer. Pfizer avrà la facoltà di terminare anticipatamente il Contratto nel caso in cui:
  - i. il Protocollo venga modificato dal Promotore e tali modifiche non siano ritenute accettabili a discrezione di Pfizer;
  - ii. qualora la conduzione dello Studio non si concluda nei sei mesi successivi alla data prevista per la sua conclusione;
  - iii. se lo Studio non inizi negli 8 mesi successivi alla data di sottoscrizione del presente Contratto;
  - iv. laddove il Promotore e/o il delegato del Promotore, laddove incaricato, perda le autorizzazioni necessarie per condurre lo Studio o più in



generale necessarie per espletare le attività di cui al presente Contratto, incluse le approvazioni del Comitato Etico;

- v. un amministratore, dirigente o, comunque, una figura rilevante appartenente alla organizzazione del Promotore o del delegato del Promotore, laddove incaricato, fosse condannata, anche in primo grado, per reati contro la Pubblica Amministrazione o per reati concernenti le organizzazioni criminali di tipo mafioso, comunque denominate, oltre ai reati societari e/o finanziari di cui alle leggi in materia.
- vi. Inoltre, Pfizer si riserva la facoltà di recedere dal presente Contratto in qualsiasi momento, salvo preavviso non inferiore a tre mesi da inoltrarsi al Promotore in forma scritta a mezzo di lettera raccomandata A/R o a mezzo PEC.

(c) Cessazione anticipata dello Studio. Le Parti avranno la facoltà di terminare anticipatamente il presente Contratto, laddove il Promotore sia costretto a terminare lo Studio anticipatamente rispetto alla durata dello stesso prevista e indicata al precedente articolo 3.8, per qualsiasi motivo ivi inclusi la non efficacia dello stesso e/o problematiche di non tollerabilità, previa comunicazione a Pfizer di tali motivi.

**11.3 Clausola risolutiva espressa** Fatta salva l'azione generale di inadempimento di cui agli artt. 1453 e ss. cod. civ., il presente Contratto potrà essere risolto immediatamente previa comunicazione alla Parte inadempiente laddove l'altra Parte sia responsabile di violazione sostanziale e non sanata entro il termine indicato alla Parte inadempiente, del presente Contratto, fermo restando il risarcimento del danno

**11.4** In ogni caso, i patti e gli impegni destinati, per via del loro termine o del loro chiaro tenore letterale, a protrarsi anche dopo la cessazione del presente Contratto (quali a titolo esemplificativo le previsioni in materia di restituzione e distruzione dei Prodotti Pfizer, farmacovigilanza, riservatezza, pubblicazioni, proprietà intellettuale, assicurazioni, risarcimenti e responsabilità, ecc...) conserveranno piena validità ed efficacia fra le Parti e sopravvivranno alla cessazione del presente Contratto per qualsiasi causa intervenuta.

**11.5 Pagamento in caso di cessazione anticipata del Contratto.** Nel caso in cui il presente Contratto terminasse anticipatamente, per motivi diversi dalla



violazione sostanziale e non sanata di cui al precedente articolo 11.3, Pfizer corrisponderà al Promotore esclusivamente un importo pari agli oneri sostenuti e da sostenere dal Promotore per chiudere anticipatamente lo Studio, dalla quale saranno detratti i pagamenti già effettuati per le attività già eseguite.

**11.6** Restituzione delle somme non utilizzate per lo Studio. Il Promotore provvederà a restituire a Pfizer le eventuali somme non utilizzate per la ricerca e ancora in suo possesso al momento del completamento dello Studio o della cessazione anticipata del Contratto oltre ai Prodotti Pfizer non utilizzati secondo quanto previsto al precedente articolo 4.

## **12. – IDONEITÀ**

Il Promotore e il Ricercatore Principale certificano di essere idonei a condurre lo Studio e ad agire in qualità di promotore della sperimentazione, centro sperimentale e sperimentatore (secondo quanto previsto dal Dlgs. 211/2003 e dalle altre normative vigenti in materia), relativamente alle attività previste nel presente Contratto.

## **13. – TOTALITÀ DEL CONTRATTO ED ALLEGATI**

**13.1** Il presente Contratto ed i suoi Allegati costituiscono l'intero accordo tra le Parti relativamente alla conduzione dello Studio.

**13.2** Nel caso in cui si verifichi un conflitto tra il presente Contratto ed uno o più dei suoi Allegati, oppure tra il Contratto ed il Protocollo, dovranno prevalere i termini del Contratto.

## **14.– RISPETTO DEL MODELLO DI ORGANIZZAZIONE E DEI CODICI ETICI AZIENDALI- DICHIARAZIONI E GARANZIE ANTI-CORRUZIONE**

**14.1** Il Promotore dichiara di conoscere il Modello di Organizzazione, Gestione e Controllo adottato da Pfizer ai sensi del D.Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, il Codice Etico Aziendale, che ne fa parte (di seguito cumulativamente indicati anche come "**Modello**"), nonché il Codice "**Etica & Business**" ed il Sistema Disciplinare in esso previsto (di seguito, per brevità, "**Sistema Disciplinare**") - tutti disponibili sul sito Internet aziendale, all'indirizzo <http://www.pfizer.it> - e di impegnarsi nell'esecuzione del presente Contratto, a rispettare e a far rispettare dal delegato del Promotore le relative prescrizioni, per quanto ad essa applicabili. Il Promotore



s'impegna, in ogni caso, a non porre in essere e a far sì che il delegato del Promotore non ponga in essere alcun comportamento idoneo a configurare le ipotesi di reato di cui al decreto legislativo n. 231/2001, a prescindere dall'effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso.

**14.2** Le Parti convengono che il mancato rispetto delle obbligazioni di cui al precedente articolo 14.1 costituirà inadempimento contrattuale, sanzionato ai sensi del Modello e, precisamente, del Sistema Disciplinare, che prevede, tra l'altro, le sanzioni contrattuali che conseguono a tale inadempimento e che vanno dalla diffida al puntuale rispetto del Modello alla risoluzione immediata del Contratto ai sensi dell'articolo 11.3.

**14.3** Il Promotore dichiara e garantisce che:

**a-** Il contributo finanziario di Pfizer non causerà un obbligo per il Promotore e il delegato del Promotore e, per loro conoscenza, per tutti i soggetti collegati al Promotore e al delegato del Promotore o al presente contributo, a fare una qualsiasi azione che si tradurrebbe per Pfizer nell'ottenimento di un vantaggio commerciale illegale;

**b-** Né il Promotore né il delegato del Promotore né, per loro conoscenza, tutti i soggetti collegati al Promotore e/o al delegato del Promotore o al presente contributo, utilizzeranno parte del contributo di Pfizer, direttamente o indirettamente, per offrire o pagare somme di denaro o qualsiasi cosa di valore, nel tentativo di influenzare un funzionario pubblico o qualsiasi altra persona al fine di ottenere in modo indebito un vantaggio commerciale illegale per Pfizer e che un tale contributo non è stato accettato e verrà accettato in futuro; e

**c-** Pfizer avrà il diritto di revocare o sospendere qualsiasi contributo finanziario qualora venisse a conoscenza che il Promotore e/o il delegato del Promotore o qualsiasi individuo collegato ad essi o al presente contributo, hanno utilizzato o intendono utilizzare una parte del contributo per cercare di influenzare in modo illegale un funzionario pubblico o qualsiasi altra persona al fine di ottenere un vantaggio commerciale improprio.

**14.4** Le Parti convengono che la falsità delle dichiarazioni di cui al precedente articolo 14.3 della presente clausola costituirà inadempimento contrattuale, tale da comportare la risoluzione del Contratto ai sensi



dell'articolo 11.3.

## **15 – AUDITING**

- 15.1** Pfizer avrà facoltà di effettuare, periodicamente e senza possibilità di opposizione alcuna da parte del Promotore, gli Audits che riterrà opportuni in relazione all'esecuzione del Contratto, allo scopo di verificare l'assoluta aderenza ed il rispetto, da parte del Promotore e del delegato del Promotore, del Modello nonché del Codice "Etica & Business".
- 15.2** Pfizer potrà svolgere le attività di Auditing: periodicamente; senza alcun preavviso; durante il normale orario di lavoro; attraverso la richiesta di documenti o attraverso ispezioni, anche presso le sedi del Promotore e del delegato del Promotore; a mezzo il proprio personale ovvero di consulenti a ciò espressamente incaricati.
- 15.3** Nel corso di tali attività di Auditing, il Promotore e il delegato del Promotore saranno tenuti a prestare piena ed incondizionata collaborazione, fornendo a Pfizer tutto il necessario supporto, nonché tutti i documenti e le informazioni afferenti l'esecuzione del Contratto richiesti da Pfizer, fatta eccezione per i soli documenti e/o le informazioni aventi carattere riservato e confidenziale, e/o relativi a segreti industriali e/o a diritti di proprietà intellettuale del Promotore o di terzi.
- 15.4** Nell'ipotesi in cui, all'esito di tali attività di Auditing, siano riscontrate violazioni delle prescrizioni contenute nel Modello o nei Codici e/o non corretti adempimenti delle medesime prescrizioni troverà applicazione quanto previsto nel precedente art. 11.3. In nessun caso, comunque, il Promotore potrà giustificare il proprio inadempimento e/o il ritardo del proprio adempimento in ragione dell'attività di Auditing svolta da Pfizer.
- 15.5** Pfizer avrà facoltà di effettuare i suddetti Auditing per tutta la durata del Contratto e nei tre anni successivi all'ultimo pagamento eseguito ai sensi del Contratto.

## **16. – TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI ED OBBLIGHI PREVISTI DAL CODICE DEONTOLOGICO FARMINDUSTRIA**

- 16.1** I dati personali del personale del Promotore del Ricercatore Principale e del delegato del Promotore, laddove incaricato, coinvolto nello Studio verranno trattati ed utilizzati per le finalità connesse alla realizzazione dello Studio e verranno inclusi in uno o più database al fine di determinare un possibile



loro coinvolgimento nelle future attività di ricerca di Pfizer. Potrebbe essere richiesto di trasferire e divulgare i dati personali ad altre società del gruppo Pfizer, nonché alle autorità sanitarie e/o regolatorie sia all'interno che all'esterno dell'Area Economica Europea (AEE), compresi gli USA, dove è possibile che non esista alcuna legge sulla protezione dei dati personali o che tale legge non abbia le stesse connotazioni di quella esistente nell'AEE. Il Promotore accetta anche il trasferimento o la divulgazione dei suoi dati secondo le modalità sopra indicate e si impegna a tal fine ad acquisire il consenso da tali soggetti.

**16.2** Il Promotore, in qualità di Titolare del trattamento, si impegna in proprio e per il delegato del Promotore e tutti i soggetti coinvolti nello svolgimento dello Studio nel corso dello svolgimento dello Studio, ad osservare e rispettare le normative vigenti in materia di dati personali, tra cui in particolare il Regolamento Europeo 2016/679 (GDPR), e le *Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*, adottate dal Garante per la protezione dei dati personali in data 24.07.2008. Resta inteso che Pfizer non avrà alcun accesso/conoscenza dei dati personali/sensibili trattati per l'esecuzione del Contratto.

**16.3** Il Promotore dichiara altresì di aver preso visione e di conoscere l'art 5.8 del Codice Deontologico Farmindustria in virtù del quale Pfizer dovrà rendere pubblico in forma aggregata le spese sostenute annualmente per attività di ricerca e sviluppo. Pfizer pertanto potrà divulgare pubblicamente il fatto che ha fornito al Promotore un contributo finanziario, compreso l'importo di tale contributo. Pfizer fornirà comunicazione al Promotore prima di rendere pubblico il contributo.

## **17. – CESSIONE DEL CONTRATTO**

**17.1** E' fatto espresso divieto al Promotore di cedere, in tutto o in parte, il presente Contratto a terzi senza previa autorizzazione scritta di Pfizer. Il Promotore sin d'ora presta il proprio preventivo assenso affinché Pfizer possa in qualsiasi momento, cedere o trasferire il presente Contratto in tutto o in parte a terzi.

**17.2** E' fatto divieto al Promotore di cedere, a qualsiasi titolo e sotto qualsiasi forma, i diritti nascenti dal presente Contratto ed in particolar modo i crediti, senza preventiva approvazione esplicita da parte di Pfizer. In



assenza della suddetta approvazione esplicita, i crediti non possono formare oggetto di nessun atto di disposizione da parte del Promotore neanche a scopo di garanzia, né, tantomeno, possono essere incassati da soggetti diversi dal creditore che quest'ultimo abbia investito di potere rappresentativo e/o gestorio. A titolo esemplificativo sono quindi esclusi, tra gli altri, i mandati ad esigere e le deleghe all'incasso. In ogni caso, Pfizer fa espressa riserva dell'eccezione di compensazione, al fine di escludere l'applicabilità delle previsioni dell'art. 1248 Codice Civile, comma 2, anche nel caso di autorizzazione alla cessione.

**17.3** Il Promotore si dichiara perfettamente edotto sulla natura c.d. ad "*intuitus personae*" del presente Contratto e delle sue obbligazioni, pertanto è esclusa l'affidamento a terzi, anche parziale, dell'esecuzione delle attività oggetto del presente Contratto, se non previo espresso consenso scritto di Pfizer.

#### **18. – CONTROVERSIE E LEGGE APPLICABILE**

**18.1** In caso di controversia nell'interpretazione o esecuzione del presente Contratto, la questione verrà in prima istanza definita in via amichevole tra le Parti, entro trenta giorni dall'insorgenza della stessa comunicata ad opera della Parte più diligente per raccomandata A/R.

**18.2** Qualora non sia possibile un bonario componimento, ogni controversia tra le Parti, relativa alla validità, interpretazione, esecuzione o risoluzione del presente Contratto o collegata con esso in qualunque modo, verrà risolta dal Tribunale di Roma su domanda di una qualsiasi delle Parti.

**18.3** Il presente Contratto sarà elaborato, interpretato, applicato e regolato secondo le leggi italiane.

#### **19. – REGISTRAZIONE**

Il presente contratto è soggetto ai sensi degli art. 5, comma 2, D.P.R. 131 del 26.4.1986 a registrazione fiscale in caso d'uso, con applicazione dell'imposta di registro in misura fissa, ai sensi dell'art. 40 del precitato decreto. Le spese di bollo sono a carico di Pfizer; le spese dell'eventuale registrazione sono a carico della parte che la richiede.

#### **20 – MODIFICHE**

Qualsiasi modifica del presente Contratto dovrà essere formalizzata per iscritto e firmata dai rappresentanti delle Parti.



## **21- DISPOSIZIONI FINALI**

- 21.1** Eventuali tolleranze di una delle Parti di comportamenti che siano in violazione di quanto previsto dal presente Contratto non costituiscono rinuncia ai relativi diritti che spettano a tale parte in base ad esso né può pregiudicare i diritti di tale Parte.
- 21.2** Nel caso in cui una o più delle previsioni contenute nel presente Contratto dovessero essere, in tutto o in parte, dichiarate nulle o invalide, tale vizio non comporterà la nullità o l'invalidità delle restanti previsioni del presente Contratto. In tale eventualità le Parti definiranno in buona fede previsioni sostitutive di quelle nulle od invalide, aventi contenuto ed effetti quanto più equivalenti a quelle oggetto di sostituzione, al fine di preservare la validità e la generale economia del presente Contratto.
- 21.3** Per tutto quanto non espressamente previsto dal presente Contratto e nei relativi allegati, si applicano le norme del Codice Civile.
- 21.4** Fermo restando quanto previsto dal precedente articolo 20, eventuali provvedimenti normativi/amministrativi/regolamentari che risultassero vincolanti ai fini della corretta esecuzione delle attività oggetto del presente Contratto saranno in quest'ultimo recepiti. Le Parti s'impegnano sin da ora a negoziare in buona fede al fine di stabilire i termini di una disposizione di recepimento di comune soddisfazione, previa eventuale analisi delle relative modalità attuative nel rispetto delle finalità del presente Contratto. Resta comunque salva la facoltà di Pfizer di risolvere il presente Contratto ai sensi dell'articolo 1467 Cod. Civ. essendo esclusa l'eventuale onerosità sopravvenuta dalla normale alea del Contratto medesimo.
- 21.5** Le Parti concordano e si danno atto che il presente Contratto è stato negoziato in ogni sua parte con piena libertà ed autonomia di ciascuna Parte, pertanto non trovano applicazioni gli articoli 1341 e 1342 e ss. del Codice Civile.

## **22- COMUNICAZIONI**

- 22.1** Tutte le comunicazioni di cui al presente Contratto, salvo non sia altrimenti previsto, devono avvenire in forma scritta tramite e-mail, raccomandata ai seguenti indirizzi:



- per il Promotore presso la sede legale indicata in epigrafe;
- per Pfizer, presso la sede amministrativa, anch'essa indicata in epigrafe al presente Contratto.

**22.2** Fermo restando quanto sopra, ciascuna delle Parti indicherà un proprio referente il quale intratterrà in via esclusiva i rapporti con l'altra Parte. L'eventuale sostituzione del referente del Promotore dovrà essere previamente comunicata per iscritto a Pfizer.

**Allegati**

Allegato A: Protocollo

Allegato B: Clausola di Farmacovigilanza

Allegato C: Principi Internazionali Anticorruzione Pfizer

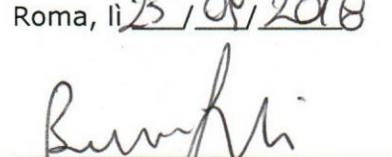
Per il Promotore

Per la **PFIZER SRL**

PAUERMO, li 23/10/18

Roma, li 25/09/2018

  
Dott. Fabrizio De Nicola  
Legale Rappresentante

  
Dott.ssa Barbara Capaccetti  
Direttore Medico

  
Ricercatore Principale  
Prof. Francesco Ciccia



**Title of research proposal:**

Role of JAK/STAT inhibition in modulating innate immune responses in patients with Rheumatoid arthritis

**Summary:**

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disorder characterized by dysregulated innate and adaptive immune responses (1). Innate lymphoid cells (ILCs) are the most recently identified cell types to be added to the complex cellular map of the immune system (2). ILCs do not express rearranged antigen receptors that recognize 'non-self' structures, but they do exhibit a functional diversity similar to that of T cells (2). Loss-of-function mutations in the tyrosine kinase JAK3 cause autosomal recessive severe combined immunodeficiency (SCID) (3). The B6.Cg-Nr1d1tm1Ven/LazJ mouse line purchased from Jackson Laboratories harbors a spontaneous mutation in Jak3, generating a SCID phenotype and an inability to generate antigen-independent professional cytokine-producing innate lymphoid cells (ILCs) (4). The pan-JAK inhibitor tofacitinib and the specific JAK3 inhibitor PF-06651600 impair the ability of human intraepithelial ILC1 (iILC1) to produce IFN- $\gamma$ , and impair the proliferation of iILC1 and ILC3 and differentiation of human ILC in vitro (4). RA patients have been recently demonstrated to have a lower numbers of lymphoid tissue-inducer (LTI) cells (c-Kit+NKp44- ILCs) and increased ILC1 (c-Kit+NKp44+ ILCs) and ILC3 (c-Kit+NKp44+ ILCs) numbers compared with controls (5). In this study we aim to study the effect of tofacitinib in modulating ILC1 and ILC3 in RA patients and in a murine model of RA.

**Background**

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disorder characterized by dysregulated innate and adaptive immune responses (1). Innate lymphoid cells (ILCs) are the most recently identified cell types to be added to the complex cellular map of the immune system. While they were first identified at barrier surfaces, it is now clear that ILCs populate almost every tissue thus far examined. ILCs do not express rearranged antigen receptors that recognize 'non-self' structures, but they do exhibit a functional diversity similar to that of T cells. Innate counterparts for each T cell subset, such as cytotoxic ILCs for CD8+ T cells, and non-cytotoxic ILCs for the TH1, TH2, and TH17 subsets of helper T cells, have been identified. Conventional NK (cNK) cells are considered the innate counterpart of CD8+ T cells. TH1 cells and their innate counterparts, ILC1s, express T-bet and produce IFN- $\gamma$ . GATA-3hi ILC2s, like TH2 cells, secrete interleukin 5 (IL-5), IL-13 and the epidermal-growth-factor-like molecule amphiregulin. ROR $\gamma$ t+ ILC3s correspond to TH17 cells and are heterogeneous in mice and humans (2).

JAK3 has been demonstrated to be functionally relevant in the differentiation of ILC1 and ILC3 (4). Loss-of-function mutations in the tyrosine kinase JAK3 cause autosomal recessive severe combined immunodeficiency (SCID). The B6.Cg-Nr1d1tm1Ven/LazJ mouse line purchased from Jackson Laboratories harbors a spontaneous mutation in Jak3, generating a SCID phenotype and an inability to generate antigen-independent professional cytokine-producing innate lymphoid cells (ILCs). The pan-JAK inhibitor tofacitinib and the specific JAK3 inhibitor PF-06651600 impair the ability of human intraepithelial ILC1 (iILC1) to produce IFN- $\gamma$ , and impair the proliferation of iILC1 and ILC3 and differentiation of human ILC in vitro (4). Recent evidences indicate that ILC might be involved in the pathogenesis of RA. RA patients have been in fact recently demonstrated to have a lower numbers of lymphoid tissue-inducer (LTI) cells (c-Kit+NKp44- ILCs) and increased ILC1 (c-Kit+NKp44+ ILCs) and ILC3 (c-Kit+NKp44+ ILCs) numbers compared with controls (5). In addition, individuals at risk of RA exhibited an increased frequency of ILC1 compared with controls ( $P < 0.01$ ).

No studies have been evaluated the the role of Tofacitinib in modulating ILC1 and ILC3 responses in RA patients.



**Hypothesis, aim and objectives**

The hypothesis of the current study is that ILC1 and ILC3 are specific targets of JAK3 inhibition in RA patients and in the collagen induced arthritis (CIA) model of RA and that the clinical efficacy of Tofacitinib is related to the inhibition of these innate cells.

In this study we aim to study the ex vivo and in vitro effect of Tofacitinib in modulating the expansion and the function of ILC1 and ILC3 in the peripheral blood and inguinal lymph node (LN) of RA patients. We also aim to study the effect of Tofacitinib in modulating ILC1 and ILC3 in CIA model of RA.

**Methods**

**Proposed research protocol**

RA patients with active disease defined as a DAS28 > 5.1, never treated with biologic agents, will be enrolled. Twenty healthy subjects matched for age and sex will be enrolled and considered as controls. PBMC will be collected at baseline and after 3 and 6 months of Tofacitinib therapy and the frequency of ILC1 and ILC3 and their cytokine production will be studied by flow-cytometry and RT-PCR. All the patients and controls will undergo to ultrasound-guided inguinal LN biopsy at baseline and after 6 months of Tofacitinib therapy. ILC subsets and the expression of vascular cell adhesion molecule (VCAM) and intercellular adhesion molecule (ICAM) by LN endothelial cells and fibroblasts will analyzed by flow cytometry, immunohistochemistry and RT-PCR. Since that interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127(+) Group 1 and Group 3 ILC (Bernink JH et al Immunity 2015) the plasma levels of these cytokines will be assessed by ELISA. We also will evaluate the expression levels of IL-12 and IL-23 in inguinal lymph node of RA patients before and after Tofacitinib treatment. Finally, transcriptomic analysis will be performed on sorted ILC1 and ILC3 from the peripheral blood and LN of RA patients before and after Tofacitinib treatment.

Male 8-wk-old DBA/1 mice will be immunized intradermally at the base of the tail with 100 g of bovine type II collagen (CII; M.M. Griffiths, University of Utah, Salt Lake City, UT) in 0.05 M acetic acid, emulsified with an equal volume of complete Freund's adjuvant, containing 100 g of H37RA Mycobacterium tuberculosis (Difco, Detroit, MI). On day 21, mice will be boosted by intradermal injection with 100 g of bovine CII in 0.05 M acetic acid emulsified with an equal volume of incomplete Freund's adjuvant (Difco). Starting from time of the CII booster injection, DBA/1 mice will be treated with 15mg/kg body weight of Tofacitinib. CIA development will be inspected three times per week and inflammation of the four paws graded from 0 to 4: grade 0, paws with no swelling and focal redness; grade 1, paws with swelling of finger joints; grade 2, paws with mild swelling of ankle or wrist joints; grade 3, paws with severe inflammation of the entire paw; and grade 4, paws with deformity or ankylosis. Each paw will be graded and the four scores will be totaled so that the possible maximum score per mouse will be 16. Serum samples of treated and untreated mice will be obtained before and 10 wk after the first CII immunization and ELISA for IL-23 and IL-12 will be performed. Flow cytometry analysis of PBMC will be also performed in treated and untreated mice. For the histologic analysis mice will be killed 7 wk after the first CII immunization and hind limbs will be fixed with 4% paraformaldehyde in 1 PBS overnight at 4 C. The joints will be decalcified for 12 h (De Castro's buffer: 0.3 M chloral hydrate, 0.72 M HNO3, and 30% ethanol) and then embedded in paraffin blocks. Joint sections will be collected and processed with Villanueva staining.

**Participant details**

Twenty consecutive 20 RA patients with active disease defined as a DAS28 > 5.1, never treated with biologic agents, will be enrolled and treated with Tofacitinib. Twenty healthy subjects matched for age and sex will be enrolled.

A patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis must also meet all of the following inclusion criteria to be eligible for enrollment into the study:



1. Patient must be at least 18 years of age or older;
2. Patient has discontinued all disallowed concomitant medications for the required time prior to the first dose of study drug and is taking only those concomitant medications in doses and frequency allowed by the protocol;
3. Women of childbearing potential must test negative for pregnancy prior to enrollment in this study;
4. Sexually active women of childbearing potential and men whose partners are women of childbearing potential are required to use adequate two contraceptive methods during participation in this trial, as required for men and women on methotrexate therapy.
5. No evidence of active or latent or inadequately treated infection with *Mycobacterium tuberculosis* (TB) as defined by all of the following:
  - A negative QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test or, if unavailable or indeterminate upon retest, a Mantoux Purified Protein Derivative skin test result of <5 mm of induration, performed according to local standards within the 3 months prior to screening. [Patients with a history of Bacille Calmette Guérin (BCG) vaccination will be tested with the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test];
  - A chest radiograph taken at the Screening visit or within the 3 months prior to screening without changes suggestive of active TB infection;
  - No history of either untreated or inadequately treated latent or active TB infection;
  - If a patient has previously received an adequate course of therapy for either latent (9 months of isoniazid in a locale where rates of primary multi-drug resistant TB infection are <5% or an acceptable alternative regimen) or active (acceptable multi-drug regimen) TB infection, neither a PPD test nor a QuantiFERON-TB Gold In-Tube test need be obtained, but a chest radiograph must still be obtained if not done so within the prior 3 months.

#### 4.2. Exclusion Criteria

Patients presenting with any of the following will not be included in the study:

1. Patients who have received more than 3 weekly doses of MTX or, if 3 or less weekly doses were received, MTX was stopped due to adverse event attributed to methotrexate.
2. Pregnancy or currently lactating.
3. Blood dyscrasias, including confirmed:
  - a. Hemoglobin <9 g/dL or Hematocrit <30%;
  - b. White blood cell count <3.0 x 10<sup>9</sup>/L;
  - c. Absolute neutrophil count <1.2 x 10<sup>9</sup>/L;
  - d. Platelet count <100 x 10<sup>9</sup>/L.
4. Estimated GFR <60 ml/min.
5. AST or ALT greater than 1.5 times the upper limit of normal at screening.
6. Severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, hematologic, gastrointestinal, metabolic (including clinically significant hypercholesterolemia), endocrine, pulmonary, cardiac or neurologic disease, including pleural effusions or ascites.
7. Severe, progressive or uncontrolled chronic liver disease including fibrosis, cirrhosis, or recent or active hepatitis.

#### Equipment and facilities

Our laboratories are equipped with the following equipments:

- Flow cytometry system and cell sorting
- Immunohistochemistry
- RT-PCR
- Confocal microscopy
- Laser microdissector
- Mass spectrometry



## ALLEGATO A/pag 4 - PROTOCOLLO

- Sterile cell cultures rooms
- Electronic microscopy
- Animal house

### Data analysis

Data will be analysed using SPSS V.22.  $p < 0.05$  shall be considered statistically significant. For continuous variables the independent samples t test or ANOVA shall be used. In case of a skewed distribution and small sample size (serum calprotectin), the non-parametric alternative was used (Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis). Categorical variables will be analysed using the Fisher's exact t test.

### References

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-2038
2. Artritis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 517:293-301
3. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. *The Application of Clinical Genetics*. 2012;5:67-80
4. Robinette ML, Cella M, Telliez J et al. Jak3 deficiency blocks innate lymphoid cell development. *Mucosal Immunol*. 2017 May 17. doi: 10.1038/mi.2017.38
5. Rodríguez-Carrio J, Hähnlein JS, Ramwadhoebe TH, et al. Altered Innate Lymphoid Cell Subsets in Human Lymph Node Biopsy Specimens Obtained During the At-Risk and Earliest Phases of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):70-76.

Palermo 30.06.2018

  
A.O. Policlinico di Palermo  
Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica  
U.O.S.D. di Dermatologia  
P.zza. Dott. F. Ciccia



## Safety language per Contratto di ricerca – Investigator-Initiated Research (IIR)

1.1 Segnalazione di Eventi Avversi Gravi. Entro 24 ore dal momento in cui ne saranno venuti a conoscenza (immediatamente se l'evento ha un esito letale o mette in pericolo la vita), gli Sperimentatori Principali segnaleranno a Pfizer a mezzo fax qualsiasi Evento Avverso Grave ("SAE" nella definizione sotto riportata) per il quale è richiesta una segnalazione ai sensi della presente disposizione (come descritto di seguito). Tali SAE devono essere segnalati per (1) i soggetti dello Studio cui è somministrato il Prodotto Pfizer o (2) le persone in altro modo esposte al Prodotto Pfizer come descritto sotto. Gli Sperimentatori Principali devono segnalare i SAE non appena hanno stabilito la loro rispondenza alla definizione, anche se le informazioni complete non sono ancora disponibili.

a. Moduli di segnalazione. Gli Sperimentatori Principali segnaleranno i SAE utilizzando uno dei seguenti moduli: (1) un modulo di segnalazione approvato dall'autorità regolatoria locale, (2) un modulo CIOMS, (3) un modulo fornito da Pfizer (Investigator-Initiated Research Non-Interventional Study Serious Adverse Event Form) o (4) qualsiasi altro modulo approvato preventivamente da Pfizer. Ogni segnalazione di SAE deve anche comprendere la pagina di copertina del fax (Reportable Event Fax Cover Sheet) fornita da Pfizer.

b. Definizione di SAE. Un SAE è qualsiasi evento avverso che, indipendentemente dalla correlazione casuale, mette in pericolo la vita (ossia causa un rischio immediato di morte) o che determina una delle seguenti conseguenze: decesso; ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione; disabilità o incapacità persistente o significativa (ovvero perdita sostanziale della capacità di svolgere le normali funzioni della vita); o un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. È considerato SAE anche qualsiasi altro evento clinico che, secondo il parere medico dello Sperimentatore Principale, potrebbe mettere in pericolo il soggetto o potrebbe richiedere un intervento medico o chirurgico per prevenire uno degli esiti elencati sopra. Una procedura medica o chirurgica programmata non è di per sé un SAE.

c. Altri eventi segnalabili. Anche se potrebbero non essere associati ad un SAE, l'esposizione al Prodotto Pfizer durante la gravidanza o l'allattamento, il sovradosaggio di un farmaco, l'errore medico e l'esposizione professionale al Prodotto Pfizer devono essere segnalati a Pfizer. Anche la mancanza di efficacia del Prodotto Pfizer potrebbe essere segnalabile. Questi requisiti sono spiegati in maggiore dettaglio nel materiale di training fornito da Pfizer (si veda sotto, Training fornito da Pfizer). Ai fini del presente Contratto, il termine SAE s'intenderà comprensivo dell'esposizione durante la gravidanza e l'allattamento, del sovradosaggio di un farmaco, dell'errore medico, dell'esposizione professionale e dei casi segnalabili di mancanza di efficacia.

d. Periodo di Segnalazione dei SAE. Salvo che il Protocollo specifichi un periodo più lungo, ai sensi della presente disposizione, sono soggetti a segnalazione i SAE che si verificano dopo la somministrazione della prima dose del Prodotto Pfizer o dopo l'arruolamento del soggetto nello Studio (se in data posteriore) fino a 28 giorni di calendario dopo l'ultima somministrazione del Prodotto Pfizer o dopo l'ultima visita del soggetto prevista dallo Studio (se in data anteriore). Inoltre, se uno Sperimentatore Principale viene a conoscenza di un SAE verificatosi in qualsiasi momento dopo la fine di questo periodo di segnalazione, lo Sperimentatore Principale deve segnalare il SAE a Pfizer se lo Sperimentatore Principale sospetta una correlazione causale tra il Prodotto Pfizer ed il SAE.

e. Informazioni di follow-up. Lo Sperimentatore Principale assisterà Pfizer nella valutazione di qualsiasi SAE e fornirà tutte le informazioni di follow-up ragionevolmente richieste da Pfizer.

f. Segnalazione di farmacovigilanza. La segnalazione di un SAE a Pfizer non esonera lo Sperimentatore Principale dalla responsabilità di segnalare il medesimo alle competenti autorità regolatorie, se una tale segnalazione è richiesta.

g. Training fornito da Pfizer. Pfizer metterà a disposizione materiale di training contenente informazioni sui requisiti di segnalazione degli eventi avversi per gli studi IIR. Gli Sperimentatori Principali riesamineranno questo materiale e lo condivideranno con il personale dello Studio responsabile della segnalazione degli eventi avversi.

g. Training fornito da Pfizer. Pfizer metterà a disposizione materiale di training contenente informazioni sui requisiti di segnalazione degli eventi avversi per gli studi IIR. Gli Sperimentatori Principali riesamineranno questo materiale e lo condivideranno con il personale dello Studio responsabile della segnalazione degli eventi avversi.

h. Reclami riguardanti un prodotto. Gli Sperimentatori Principali segnaleranno immediatamente a Pfizer qualsiasi difetto di qualità sospettato in un Prodotto Pfizer usato nel presente Studio o nella confezione o etichettatura fornita da Pfizer (collettivamente, "Reclamo riguardante un prodotto"). Pfizer esaminerà e valuterà il Reclamo riguardante il prodotto e l'Istituzione coopererà ragionevolmente con Pfizer in questa attività.



1.2 Segnalazione di Eventi Avversi Non Gravi. Anche determinati Eventi Avversi Non Gravi ("NS-AE", nella definizione sotto riportata) devono essere segnalati a Pfizer da qualsiasi Centro Partecipante. Gli NS-AE che devono essere segnalati dagli Sperimentatori Principali sono quelli che (1) sono specificamente indicati come segnalabili nel Protocollo e (2) si verificano durante il periodo di segnalazione degli NS-AE (come definito di seguito). Lo Sperimentatore Principale segnalerà un tale NS-AE a mezzo fax entro 24 ore dal momento in cui sarà a conoscenza dell'evento. Gli Sperimentatori Principali devono segnalare gli NS-AE non appena hanno stabilito la loro rispondenza alla definizione e ai criteri di segnalazione, anche se le informazioni complete non sono ancora disponibili.

a. Moduli di segnalazione. Gli Sperimentatori Principali segnaleranno gli NS-AE su uno dei seguenti moduli: (1) un modulo di segnalazione approvato dall'autorità regolatoria locale, (2) un modulo CIOMS, (3) un modulo fornito da Pfizer (Investigator-Initiated Research Non-Interventional Study Adverse Event Report Form) o (4) qualsiasi altro modulo approvato preventivamente da Pfizer. Ogni segnalazione degli NS-AE deve anche comprendere la pagina di copertina del fax (Reportable Event Fax Cover Sheet) fornita da Pfizer.

b. Definizione di AE e NS-AE. Un evento avverso ("AE") è qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto dello Studio cui è somministrato il Prodotto Pfizer o in una persona in altro modo esposta al Prodotto Pfizer, indipendentemente dal fatto che vi sia o meno una correlazione causale tra il Prodotto Pfizer e l'evento clinico. Un AE Non Grave ("NS-AE") è qualsiasi AE che non soddisfa la definizione di un SAE (si veda il Paragrafo 1.1.b, Definizione di SAE). Per questo Studio, unicamente gli NS-AE identificati come segnalabili nel Protocollo dello Studio devono essere notificati a Pfizer.

c. Periodo di Segnalazione degli NS-AE. Salvo che il Protocollo specifichi un periodo più lungo, ai sensi della presente disposizione, sono soggetti a segnalazione gli NS-AE che si verificano dopo la somministrazione della prima dose del Prodotto Pfizer o dopo l'arruolamento del soggetto nello Studio (se in data posteriore) fino a 28 giorni di calendario dopo l'ultima somministrazione del Prodotto Pfizer o dopo l'ultima visita del soggetto prevista dallo Studio (se in data anteriore).

2.1 Notifiche a Pfizer. Se lo Sperimentatore Principale, durante la conduzione dello Studio, viene a conoscenza di una delle seguenti informazioni o circostanze relative al Prodotto Pfizer, le notificherà immediatamente a Pfizer. Lo Sperimentatore Principale deve provvedere alla notifica appena ne viene a conoscenza, anche se non sono ancora disponibili le informazioni complete.

a. Imposizione di qualsiasi divieto o restrizione dell'uso del Prodotto Pfizer da parte della relativa autorità regolatoria competente in qualsiasi area del mondo nella quale il Prodotto Pfizer è commercializzato.

b. Qualsiasi nuova informazione che potrebbe influire sulla valutazione dei rischi e dei benefici del Prodotto Pfizer. Le informazioni potrebbero comprendere i risultati positivi e negativi di sperimentazioni cliniche o di altri studi in relazione a tutte le indicazioni e le popolazioni, indipendentemente dall'approvazione o meno dell'utilizzo del Prodotto Pfizer in una determinata indicazione o popolazione nella pertinente autorizzazione all'immissione in commercio.

Contatti per la segnalazione alla Drug Safety Unit di Pfizer Italia

Fax: 800874213

Tel: + 39 0633182999

Mail: ITA.AEReporting@pfizer.com



## ALLEGATO C - Principi Internazionali Anticorruzione Pfizer

Pfizer ha adottato da lungo tempo una policy che proibisce la corruzione nello svolgimento delle attività negli Stati Uniti o all'estero. Pfizer si impegna a svolgere attività di business con integrità, e ad agire in modo etico e legale nel rispetto di tutte le leggi e le normative vigenti. Ci aspettiamo lo stesso impegno da parte dei consulenti, agenti, rappresentanti o altre aziende e individui che agiscono per conto di Pfizer (c.d. "Business Associate"), così come da parte di coloro che agiscono per conto dei Business Associate (ad esempio, subappaltatori), in connessione con il lavoro svolto per Pfizer .

### Corruzione di funzionari pubblici

La maggior parte dei paesi ha leggi che proibiscono di effettuare, offrire o promettere pagamenti o oggetti di valore (direttamente o indirettamente) a un funzionario pubblico (c.d. Government Official) con l'intento di influenzare un atto o una decisione ufficiale per favorire l'attività di Pfizer.

Il termine "funzionario pubblico - Government Official " è inteso con un'accezione molto ampia, e include:

- (i) tutti i funzionari pubblici eletti o nominati (ad es., un parlamentare o un membro di un ministero di uno Stato);
- (ii) tutti i dipendenti o gli individui che agiscono per un funzionario pubblico o per suo conto, o per un'agenzia o per un'impresa che svolgono una funzione pubblica, o sia di proprietà o controllata dallo Stato (ad es., un operatore sanitario dipendente di un ospedale pubblico o un ricercatore dipendente di una università pubblica);
- (iii) tutti i funzionari di partiti politici, o i candidati a cariche pubbliche, i funzionari o i dipendenti o gli individui che agiscono per un partito politico o per suo conto o per un candidato a una carica pubblica o per suo conto;
- (iv) tutti i dipendenti o gli individui che agiscono per un'organizzazione pubblica internazionale o per suo conto;
- (v) tutti i membri di una famiglia reale o delle forze armate; e
- (vi) tutti gli individui classificati come funzionari pubblici secondo la legge.

Per "Stato" si intendono tutti i livelli e le articolazioni di uno Stato (ovvero locale, regionale o nazionale e amministrativo, legislativo o esecutivo).

Dal momento che la definizione di funzionario pubblico è così ampia, è probabile che i Business Associate interagiranno con funzionari pubblici nella gestione ordinaria delle proprie attività per conto di Pfizer. Ad esempio, i medici dipendenti di ospedali statali dovranno essere considerati funzionari pubblici.

La legge statunitense Foreign Corrupt Practices Act – FCPA proibisce di effettuare, offrire, promettere o autorizzare pagamenti o qualcosa di valore a un funzionario pubblico non statunitense per indurlo a compiere, in modo improprio o non legale, un atto ufficiale o prendere una decisione che favorisca illecitamente una società a ottenere o mantenere attività di business, o altrimenti ottenere un vantaggio improprio.

L'FCPA proibisce anche che una società o un individuo utilizzi un'altra società o individuo per impegnarsi in tali attività. In qualità di società statunitense, Pfizer deve rispettare l'FCPA ed è chiamata a rispondere degli atti compiuti in tutto il mondo da un Business Associate.

### Principi anticorruzione e anticoncussione riguardanti le interazioni con enti pubblici e funzionari pubblici

Nelle interazioni con enti pubblici e funzionari pubblici, i Business Associate devono comunicare e attenersi ai seguenti principi:

- i Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, non possono, direttamente o indirettamente, effettuare, promettere o autorizzare un pagamento a scopo di corruzione o fornire qualcosa di valore a un funzionario pubblico per indurlo a compiere un atto ufficiale o a prendere una decisione che favorisca l'attività di Pfizer. I Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, non possono effettuare un pagamento o offrire qualsiasi oggetto o beneficio a un funzionario pubblico, indipendentemente dal loro valore, come incentivo improprio per indurlo ad approvare, rimborsare, prescrivere o acquistare un prodotto Pfizer, o per influenzare i risultati di uno studio clinico, o comunque ad apportare impropriamente un beneficio alle attività di Pfizer.
- Nel condurre le attività collegate a Pfizer, i Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, sono tenuti a conoscere e rispettare tutte le leggi, i regolamenti o le procedure operative (incluse le regole imposte da enti pubblici quali ospedali o istituti di ricerca pubblici) che impongono limiti, restrizioni o obblighi di trasparenza in materia di compensazione, supporto finanziario, donazioni o regali che possono essere forniti a funzionari pubblici. Se un Business Associate è incerto sul significato o l'applicabilità dei suddetti limiti, restrizioni o requisiti di trasparenza nelle interazioni con i funzionari pubblici, il



Business Associate è tenuto a consultare il suo referente / contatto primario in Pfizer prima di impegnarsi in tali interazioni.

- I Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, non sono autorizzati a offrire pagamenti agevolanti. Un "pagamento agevolante – facilitation payment" è un pagamento nominativo e non ufficiale a un funzionario pubblico avente l'obiettivo di assicurare o accelerare l'esito di una ordinaria attività governativa non discrezionale. Sono esempi di pagamenti agevolanti i pagamenti effettuati per accelerare l'ottenimento di licenze, permessi o visti per i quali le formalità burocratiche sono state espletate correttamente. Nel caso un Business Associate, o qualcuno che agisce per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, riceva o venga a conoscenza di una richiesta di un pagamento agevolante o di tangente relativo al lavoro svolto per Pfizer, il Business Associate è tenuto a riferire immediatamente tale richiesta al referente / contatto primario in Pfizer prima di compiere ulteriori azioni.

#### Corruzione Commerciale

Casi di corruzione e concussione possono verificarsi anche in relazioni di business che non coinvolgono funzionari pubblici.

La maggior parte dei paesi ha leggi che proibiscono di offrire, promettere, effettuare, richiedere, ricevere, accettare o concordare di accettare denaro o qualsiasi cosa di valore in cambio di un vantaggio di business improprio.

A titolo esemplificativo, ma non esaustivo, è vietato offrire di omaggi costosi, ospitalità sontuosa, tangenti o opportunità di investimento per indurre impropriamente l'acquisto di beni o servizi.

I Colleghi Pfizer hanno il divieto di offrire, erogare, sollecitare o accettare tangenti e ci aspettiamo che i nostri Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, si attengano agli stessi principi.

#### Principi anticorruzione e anticoncussione riguardanti le interazioni con controparti private e Colleghi Pfizer

Nelle interazioni con controparti private e colleghi Pfizer, i Business Associate devono comunicare e attenersi ai seguenti principi:

- I Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, non possono, direttamente o indirettamente, effettuare, promettere o autorizzare un pagamento a scopo di corruzione o fornire qualsiasi cosa di valore a qualunque individuo per indurlo a fornire un vantaggio commerciale improprio a Pfizer.

- I Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, non possono, direttamente o indirettamente, sollecitare, concordare di accettare o ricevere un pagamento o qualsiasi cosa di valore come incentivo improprio in relazione al lavoro svolto per Pfizer.

- I colleghi Pfizer hanno il divieto di ricevere omaggi, servizi, benefici, forme di intrattenimento o altri oggetti di valore monetario o nominale più che simbolico da un Business Associate, e da coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer. Inoltre, regali di valore simbolico sono permessi solo se ricevuti sporadicamente e in occasioni appropriate.

#### Segnalazioni di violazioni sospettate o reali

I Business Associate, e coloro che agiscono per loro conto in relazione al lavoro svolto per Pfizer, sono tenuti a segnalare potenziali violazioni ai presenti principi internazionali anticorruzione e anticoncussione e alla legge.

Tali segnalazioni possono essere fatte da parte del Business Associate al referente / contatto primario Pfizer, o se il Business Associate lo preferisce, al Gruppo Compliance di Pfizer via e-mail all'indirizzo [corporate.compliance@pfizer.com](mailto:corporate.compliance@pfizer.com) o telefonicamente al numero 1-212-733-3026 .

