

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



Deliberazione n. **168**

del. **08.03.2016**

Oggetto: <sup>RU</sup>Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.S. di U.O. di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica e la Società Diagram B.V. per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "Valutazione randomizzata della doppia terapia antiaggregante a breve termine in pazienti affetti da sindrome coronaria acuta sottoposti a impianto di stent COMBO doppio terapia- Responsabile Dr Andolina

<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 _____</p> <p>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.

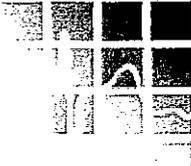
Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

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. 169 del 08.03.2016

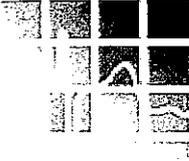
IL DIRETTORE GENERALE

- 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 parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica nella seduta del 14.10.2015 relativamente allo svolgimento dello studio: - "Valutazione randomizzata della doppia terapia antiaggregante a breve termine in pazienti affetti da sindrome coronaria acuta sottoposti a impianto di stent COMBO doppia terapia- Responsabile Dr Andolina

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

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di U.O. di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica e la Società Diagram



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



B.V. per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "Valutazione randomizzata della doppia terapia antiaggregante a breve termine in pazienti affetti da sindrome coronaria acuta sottoposti a impianto di stent COMBO doppio terapia- Responsabile Dr Andolina  
Il Dr Andolina ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

- 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 <b>08.03.2016</b> e fino al <b>06.04.2016</b></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:

## Convenzione Economica

### Studio REDUCE

**R**andomized **E**valuation of short-term **D**ual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the **C**ombo dual-therapy st**E**nt

Valutazione randomizzata della doppia terapia antiaggregante a breve termine in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta sottoposti a impianto di stent COMBO doppia terapia.

Protocollo ideato dallo Sperimentatore

Numero identificativo del progetto Diagram: 9207

La presente Convenzione è stipulata tra le parti:

1. Diagram B.V.  
Dokter Stolteweg 96  
8025 AZ Zwolle  
Paesi Bassi  
  
rappresentata da dr. L. van den Brink,  
Direttore Operativo  
(in seguito denominata "**Promotore**")  
  
e
2. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico  
"Paolo Giaccone"  
  
rappresentata dal Direttore Generale  
(in seguito denominata "**Istituzione**")

## Site Agreement

### REDUCE trial

**R**andomized **E**valuation of short-term **D**ual anti platelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the **C**OMBO dual-therapy st**E**nt

An Investigator Initiated Protocol

Diagram project number: 9207

This is a Site agreement by and between:

1. Diagram B.V.  
Dokter Stolteweg 96  
8025 AZ Zwolle  
The Netherlands  
  
represented by L. van den Brink, MSc.,  
Director operational affairs  
(hereafter be referred to as "**Sponsor**")  
  
and
2. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico  
"Paolo Giaccone"  
  
Represented by General Manager  
(hereafter be referred to as "**Institution**")

<b>Indice</b>	<b>Numero pagina</b>	<b>Table of contents</b>	<b>Page number</b>
1. <u>DISPOSIZIONI GENERALI</u>	4	1. <u>GENERAL PROVISIONS</u>	4
2. <u>OGGETTO DELLA RICERCA</u>	4	2. <u>SCOPE OF WORK</u>	4
2.1 Studio clinico	4	2.1 Clinical study	4
2.2 Consultazione	4	2.2 Consultation	4
3. <u>PRESTAZIONI</u>	4	3. <u>PERFORMANCE</u>	4
3.1 Date di inizio	4	3.1 Starting data	4
3.2 Arruolamento pazienti ed intervallo	4	3.2 Patient recruitment/delay	4
3.3 Modifiche	5	3.3 Modifications	5
3.4 Interruzione paziente	5	3.4 Patient discontinuation	5
3.5 Interruzione anticipata dello studio	5	3.5 Preliminary study discontinuation	5
4. <u>FINANZIAMENTO</u>	6	4. <u>FINANCE</u>	6
4.1 Rimborso spese	6	4.1 Compensation	6
4.2 Schema di pagamento	6	4.2 Payment schedule	6
4.3 Termini di pagamento	7	4.3 Terms of payment	7
5. <u>OBBLIGHI AGGIUNTIVI PER LO SPERIMENTATORE</u>	7	5. <u>ADDITIONAL OBLIGATIONS OF THE INVESTIGATOR</u>	7
5.1 Condizioni legali di carattere generale	7	5.1 Legal general conditions	7
5.2 Prodotto in sperimentazione	8	5.2 Investigational product	8
5.3 Buone pratiche di laboratorio (GLP)	8	5.3 Good Laboratory Practice (GLP)	8
5.4 Comitati etici	8	5.4 Medical Ethics Committee	8
5.5 Archiviazione della documentazione	8	5.5 Archiving of documentation	8
5.6 Monitoraggio	9	5.6 Monitoring	9
5.7 Documentazione	9	5.7 Documents	9
6. <u>RESPONSABILITÀ DEL PROMOTORE</u>	10	6. <u>RESPONSIBILITIES OF THE SPONSOR</u>	10
6.1 Pagamento in conformità al budget	10	6.1 Payment in accordance with the budget	10
6.2 Fornitura di farmaci in sperimentazione	10	6.2 Supply of study medication	10
6.3 Assicurazione	10	6.3 Insurance	10
6.4 Notifica di eventi avversi seri	10	6.4 Serious Adverse Event Reporting	10
6.5 Revisione di manoscritti per la pubblicazione e/o materiali per la presentazione	10	6.5 Reviewing of manuscripts for publication and/or presentation materials	10

7.	<u>INFORMAZIONI RISERVATE</u>	11	7.	<u>CONFIDENTIAL INFORMATION</u>	11
	7.1 Riservatezza	11		7.1 Confidentiality	11
	7.2 Diritti di brevetto	13		7.2 Patent rights	13
8.	<u>RESPONSABILITÀ ED INDENNIZZO</u>	14	8.	<u>LIABILITY AND INDEMNITY</u>	14
	8.1 Responsabilità	14		8.1 Liability	14
	8.2 Indennizzo	14		8.2 Indemnity	14
9.	<u>NOTE LEGALI AGGIUNTIVE</u>	15	9.	<u>FURTHER LEGAL CONDITIONS</u>	15
	9.1 Durata della convenzione	15		9.1 Duration of the agreement	15
	9.2 Modifiche alla convenzione	15		9.2 Modification of the agreement	15
	9.3 Titolarità e utilizzo dei risultati	15		9.3 Ownership and use of the results	15
	9.4 Ordine di preferenza	15		9.4 Order of preference	15
	9.5 Legge applicabile	15		9.5 Applicable law	15
10.	<u>FIRME</u>	16	10.	<u>SIGNATURES</u>	16
11.	<u>ALLEGATI</u>	17	11.	<u>APPENDICES</u>	17
	A Disposizioni finanziarie			A Financial arrangements	

## 1. DISPOSIZIONI GENERALI

Le attività svolte nel quadro della presente convenzione fanno parte di uno studio clinico, descritto dal relativo protocollo (v. 2.1).

## 2. OGGETTO DELLA RICERCA

Per conto dell'Istituzione, l'Investigatore si impegna a prestare o, a fare in modo che siano prestati i servizi di carattere generale, senza limitazioni, descritti ai seguenti punti:

### 2.1 Studio clinico

Lo studio sarà condotto sotto la direzione dell'Investigatore Dr. (inserire il nome e la funzione all'interno dell'Istituzione dove opera), lo che farà quanto in suo potere per portare a termine il programma nei termini descritti dal Protocollo di studio dal titolo: "Studio REDUCE: Valutazione randomizzata della doppia terapia antiaggregante a breve termine in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta sottoposti a impianto di stent COMBO doppia terapia"; versione 1.2, 9 luglio 2015.

Lo Sperimentatore si impegna a condurre lo studio nelle modalità previste dal protocollo senza modifica alcuna, salvo accordo e approvazione per iscritto da parte del Promotore. La stessa procedura dovrà essere seguita per eventuali modifiche al protocollo che possano essere richieste da agenzie governative competenti o dalla Commissione di Revisione dell'Istituzione (IRB).

### 2.2 Consultazione

Il Promotore mette a disposizione il proprio personale per rispondere a quesiti da parte dello Sperimentatore.

## 3. PRESTAZIONI

### 3.1 Date di inizio

L'arruolamento dei primi pazienti da parte dell'Investigatore è prevista nelle 4-8 settimane successive alla visita di inizio studio.

### 3.2 Arruolamento pazienti ed intervallo

Lo Sperimentatore farà quanto in suo potere per

## 1. GENERAL PROVISIONS

The activities carried out under this agreement are part of a clinical study, which is described in the protocol (see 2.1).

## 2. SCOPE OF WORK

The general services the Institution by means of the Investigator shall provide or cause to be provided shall include, but not be limited to, the items as stated in the following articles:

### 2.1 Clinical study

The study will be conducted under the direction of the Investigator Dr. (insert name and affiliation to the Institution who shall exercise his/her best efforts to carry out the programme described in the Protocol entitled: "REDUCE trial: Randomized Evaluation of short-term Dual anti platelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual-therapy stEnt"; version 1.2, July 2, 2015.

The Investigator agrees to conduct the study according to this protocol without changes except as agreed to and approved in writing by Sponsor. The same procedure has to be followed for changes to the protocol that may be required by a relevant regulatory agency or the Investigator's Medical Ethics Committee (METC).

### 2.2 Consultation

Sponsor's personnel will be available for answering questions of the Investigator.

## 3. PERFORMANCE

### 3.1 Starting date

The investigator will recruit the first patients within 4-8 weeks of the initiation visit.

### 3.2 Patient recruitment/delay

The Investigator shall try his effort to enrol potential

arruolare potenziali pazienti per tutta la durata dello studio, con una frequenza media di 2 pazienti al mese, a cominciare dalla visita di inizio studio. Lo Sperimentatore si impegna altresì ad informare il Clinical Research Associate (CRA) o la persona incaricata dal Promotore a tale scopo di ogni evento che possa comportare un ritardo nello svolgimento dello studio.

### 3.3 Modifiche

Qualora il Promotore richieda l'apporto di modifiche al disegno dello studio che comportino una modifica del protocollo e una nuova revisione da parte dell'IRB, questi si impegna a rimborsare lo Sperimentatore per ogni eventuale spesa aggiuntiva. Un'appendice alla sezione relativa al rimborso delle spese (vedi articolo. 4.1) dovrà essere concordata tra le parti.

### 3.4 Ritiro paziente dallo Studio

Qualora un paziente decida di ritirarsi dallo studio in modo definitivo, indipendentemente dalla motivazione, lo Sperimentatore è tenuto a darne tempestiva comunicazione al Project Coordinator dello studio o alla persona incaricata.

Le motivazioni dell'interruzione dovranno essere documentate dall'Investigatore e indicate chiaramente nella Case Report Form cioè nella scheda di raccolta dati (CRF). Ogni evento avverso che renda necessaria l'interruzione dallo studio, al pari degli eventi che interessino pazienti precedentemente ritirati e che possano essere ricondotti al trattamento ricevuto nel quadro clinico dello studio, dovranno essere seguiti dallo Sperimentatore fino alla risoluzione dell'evento stesso, a meno che lo Sperimentatore e il CRA, o la persona incaricata dal Promotore a tale scopo, non ritengano sufficiente la valutazione in occasione delle visite di controllo.

### 3.5 Interruzione anticipata dallo studio

Il Promotore si riserva il diritto di recedere dalla presente Convenzione o di sospendere gli obblighi che ne derivano qualora lo Sperimentatore si dimostri inadempiente in una o più clausole della presente Convenzione o del Protocollo.

Lo Sperimentatore si riserva il diritto di recedere dalla presente Convenzione o di sospendere gli obblighi che ne derivano qualora il Promotore venga meno ai propri obblighi e manchi di porre rimedio a tale mancanza entro e non oltre un mese dalla relativa notificazione scritta da parte dello Sperimentatore.

patients during the study duration at a rate of 2 patients per month, starting upon the initiation visit. The Investigator shall notify the Clinical Research Associate (CRA) or designee of Sponsor of any event resulting in a delay of the study.

### 3.3 Modifications

If any modifications in the study design are to be carried out at the request of Sponsor, entailing an amendment of the protocol as well as reconsideration by the METC, Sponsor shall compensate the Investigator for any additional costs. An addendum to the Compensation section (see Article 4.1) has to be agreed upon by both parties.

### 3.4 Patient discontinuation

In the event a patient discontinues from the study permanently for any reason, the Investigator shall notify Sponsor's Project coordinator or designee as soon as possible.

The reason(s) for discontinuation of a patient will be documented by the Investigator and clearly indicated in the Case Report Form (CRF). Any adverse event requiring discontinuation or any event occurring in a discontinued patient that may be attributed to previous study treatment, shall be followed by the Investigator until the event resolves or follow-up is considered sufficient by the Investigator and Sponsor's Clinical Research Associate (CRA) or designee.

### 3.5 Preliminary study discontinuation

Sponsor reserves the right to terminate this Agreement or suspend its obligations if the Investigator does not comply with any provisions of this Agreement or the Protocol.

The Investigator may terminate this Agreement or suspend its obligations if Sponsor does not meet one or more of its obligations and if Sponsor fails to remedy such omissions within one month after written notification by the Investigator.

Lo studio può essere interrotto da entrambe le parti qualora si verificano eventi avversi riconducibili allo studio che oltrepassino i limiti considerati accettabili alla luce delle attuali conoscenze mediche.

In tal caso, il Promotore si impegna a risarcire lo Sperimentatore per tutte le spese ragionevoli già sostenute.

Il Promotore si riserva il diritto di interrompere lo studio in qualunque momento, per il mancato raggiungimento degli obiettivi attesi in materia di arruolamento, o per qualunque motivazione commerciale o amministrativa. In tal caso, il Promotore si impegna a risarcire lo Sperimentatore per il lavoro svolto nell'ambito dello studio fino al momento dell'interruzione.

#### **4. FINANZIAMENTO**

Il Promotore si impegna a finanziare lo svolgimento dello studio.

La ripartizione di tali fondi all'interno dell'Istituzione è a discrezione della stessa, e non influirà in alcun modo sull'importo totale dovuto dal Promotore.

##### 4.1 Rimborso spese

Per ogni paziente arruolato, il Promotore si impegna a versare la somma indicata nell'Allegato A, intesa a coprire tutte le spese, ovvero le spese di avvio, le spese per le indagini di laboratorio e il servizio di farmacia, oltre alle spese relative allo stent e a tutte le altre spese di natura clinica, il compenso spettante allo Sperimentatore, le spese per lo Sperimentatore/il personale infermieristico, le spese (di viaggio) del paziente, costi amministrativi, per l'archiviazione e ogni altra spesa non prevista.

La tariffa della richiesta di parere presso la Commissione Etica potrà essere rimborsata solo dietro presentazione di una copia della relativa fattura.

##### 4.2 Schema di pagamento

Gli importi specificati all'Allegato A saranno versati dal Promotore per ogni paziente idoneo che abbia completato tutte le visite previste per lo studio, nei termini indicati dal Protocollo.

Per paziente idoneo si intende un paziente che soddisfi tutti i criteri per l'inclusione nello studio, descritti anche questi nel Protocollo. I pagamenti, calcolati in base al numero di pazienti che avrà completato tutte le visite e in base alle tariffe specificate all'Appendice A, saranno effettuati con frequenza semestrale.

Un paziente viene definito "completato" per ogni

The study can be terminated by both parties in case study related harmful events occur, which exceed the bounds considered justifiable in the light of knowledge available in medical science.

In such event, Sponsor shall compensate the Investigator for reasonable expenses incurred.

Sponsor reserves the right to discontinue the study at any time for failure to meet expected enrolment goals, for commercial or for any administrative reasons. The Investigator will be reimbursed by Sponsor for study work completed at the time of termination if it is decided to terminate the study.

#### **4. FINANCE**

Sponsor will provide the financial support for the conduct of the study.

The internal allocation of these payments is within Institution's discretion, and shall have no effect on the total amount payable by Sponsor.

##### 4.1 Compensation

Sponsor will provide per patient the sum, specified in Appendix A, to cover all costs, e.g.: start-up costs, laboratory related costs, pharmacy related costs, stent procedure related costs, other clinic related costs, Investigator Fee, Investigator/nurse costs, patient (travel) costs, office costs, archiving costs and all other unforeseen expenses.

The fee for Ethical Committee submission can be reimbursed only after delivering a copy of the invoice.

##### 4.2 Payment schedule

The amounts mentioned in Appendix A have to be paid by Sponsor for each qualified patient who completes all visits of the study as described in the Protocol.

A qualified patient must meet all of the entry criteria of the Protocol.

Payment will be made on a 6-monthly basis for actual patient visits completed, based upon the fee per visit detailed in Appendix A.

A patient is "completed" for a specific study phase when the visit has been completed, with no outstanding queries remaining, as judged by Sponsor's Clinical Research Associate (CRA) or designee.

fase specifica dello studio quando sia stato sottoposto alla relativa visita e non vi siano queries irrisolte, secondo il parere del CRA o della persona incaricata dal Promotore a tale scopo.

#### 4.3 Termini di pagamento

Il Promotore invierà allo Sperimentatore un elenco dei pagamenti.

A sua volta, lo Sperimentatore invierà al Promotore una fattura per detti pagamenti.

Il Promotore verserà quindi l'importo dovuto nei tempi prestabiliti, a partire dalla data di emissione della fattura, a condizione che lo Sperimentatore non sia venuto meno ai propri obblighi.

### 5. OBBLIGHI AGGIUNTIVI PER LO SPERIMENTATORE

#### 5.1 Condizioni legali di carattere generale

##### **Lo studio sarà condotto nel rispetto di:**

- La Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, WMA  
I Principi Etici per la Ricerca Medica riguardanti la Sperimentazione Umana, adottati dalla WMA in occasione della 18esima Assemblea Generale, tenutasi ad Helsinki, Finlandia, nel giugno del 1964, e successive modifiche: 29<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Tokyo, Giappone, ottobre 1975; 35<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Venezia, Italia, ottobre 1983; 41<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Hong Kong, Settembre 1989; 48<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Somerset West, Repubblica Sudafricana, ottobre 1996; 52<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Edimburgo, Scozia, ottobre 2000; 53<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Washington, 2002 (Nota di chiarificazioni aggiunta all'articolo 29); 55<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Tokyo 2004 (Nota di chiarificazioni aggiunta all'articolo 30); 59<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Seul, ottobre 2008; 64<sup>a</sup> Assemblea Generale della WMA, Fortaleza, Brasile, ottobre 2013.
- Le linee guida per la buona pratica clinica (CPMP/ICH/135/95)
- Direttive europee 2001/20/EC e 95/46/EC
- La legislazione nazionale applicabile.

Prima di poter partecipare allo studio, il paziente deve inoltre fornire un consenso informato scritto. Il consenso dovrà essere conservato dallo Sperimentatore ed allegato alla documentazione relativa allo studio.

#### 4.3 Terms of payment

Sponsor will send the Investigator a payment overview.

The Investigator will send an invoice to Sponsor. Sponsor will pay within the timelines of the invoiced date, provided that the Investigator has met his/her obligations.

### 5. ADDITIONAL OBLIGATIONS OF THE INVESTIGATOR

#### 5.1 Legal general conditions

##### **The study will be performed in accordance with:**

- The World Medical Association Declaration of Helsinki  
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added) 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added) 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
- The Guidelines for ICH - Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
- EU Directive 2001/20/EC and EU Directive 95/46/EC
- All applicable national law.

In addition, a patient must give his/her written consent prior to participation in the trial. This consent must be retained by the Investigator as part of the study records.

<p>5.2 <u>Prodotto in sperimentazione</u></p> <p>Non applicabile.</p> <p>5.3 <u>Buone pratiche di laboratorio (Good Laboratory Practice, GLP)</u></p> <p>Tutte le analisi dovranno essere effettuate secondo quanto stabilito dalle Buone pratiche di laboratorio (GLP). Lo Sperimentatore si impegna inoltre a comunicare tempestivamente il risultato di tali analisi.</p> <p>5.4 <u>Comitati Etici</u></p> <p>Prima che lo studio possa avere inizio, lo Sperimentatore dovrà aver ottenuto l'approvazione scritta per lo svolgimento dello studio, le condizioni del relativo Protocollo ed il contenuto del foglio informativo per il paziente/consenso informato da parte di un Comitato Etico riconosciuto. Una copia di tale approvazione dovrà essere fatta pervenire al Promotore affinché la fornitura di farmaci possa essere autorizzata. L'approvazione deve riportare la data di rilascio, la documentazione fornita, il nome e la firma del Presidente o Segretario del Comitato Etico, nonché il nome e la professione/funzione dei membri del Comitato stesso.</p> <p>Tutte le modifiche al Protocollo, così come l'assegnazione di un eventuale nuovo Sperimentatore, dovranno essere approvate dal Comitato Etico. Tutta la documentazione relativa a tale approvazione deve essere inoltrata al CRA o alla persona incaricata dal Promotore a tale scopo. Lo Sperimentatore è tenuto a mantenere un archivio completo ed accurato di tutte le richieste inoltrate all'IRB.</p> <p>5.5 <u>Archiviazione della documentazione</u></p> <p>Lo Sperimentatore è altresì tenuto a conservare le cartelle cliniche dei singoli pazienti, unitamente alle schede di raccolta dati (CRF); dette cartelle cliniche sono infatti documenti originali, necessari alla verifica da parte del CRA o di altra persona incaricata dal Promotore.</p> <p>Lo Sperimentatore accetta inoltre di conservare tutti i dati generati dallo Sperimentatore stesso nel quadro del presente studio per i 15 (quindici) anni successivi alla conclusione dello stesso. I dati archiviati dallo Sperimentatore per un periodo di 15 (quindici) anni saranno resi disponibili dietro richiesta del Promotore, di agenzie governative olandesi e di ogni altra autorità competente durante o successivamente allo</p>	<p>5.2 <u>Investigational product</u></p> <p>Not applicable.</p> <p>5.3 <u>Good Laboratory Practice</u></p> <p>All analyses must be performed in accordance with the rules of Good Laboratory Practice (GLP). The Investigator shall assure timely reporting of results.</p> <p>5.4 <u>Medical Ethics Committee</u></p> <p>Written approval for the conduct of the study and the terms of this Protocol and the content of the patient information sheet/consent form must be obtained by the Investigator from a properly constituted Ethics Committee prior to the commencement of the study. A copy of such approval must be sent to Sponsor before release of supplies will be permitted. Such approval must indicate the date it was given, the documents received, the name and signature of the Chairman or Secretary of the Ethics Committee and the names and professions/positions of the members of the Ethics Committee.</p> <p>All changes of the Protocol, as well as change of Investigator, must be approved by the Ethics Committee and documentation of this approval provided to Sponsor's Clinical Research Associate (CRA) or designee. The Investigator shall maintain an accurate and complete record of all submissions made to the METC.</p> <p>5.5 <u>Archiving of documentation</u></p> <p>The Investigator will maintain individual patient records together with the completed Case Report Forms (CRF's); these patient records are the source documents necessary for verification by the Clinical Research Associates (CRA's) or designee of Sponsor.</p> <p>The Investigator agrees to retain all data generated by the Investigator in connection to this study until 15 (fifteen) years beyond the date of the final study report. Data retained by the Investigator during these 15 (fifteen) years will be available upon request for inspection by Sponsor, the Dutch regulatory agencies and any other relevant government authority at any time during or after the study.</p>
--	---

svolgimento dello studio.

Lo Sperimentatore accetta di fornire al Promotore copie anonimizzate dei referti clinici (documenti originali) dietro richiesta del Promotore stesso, per un periodo di 15 (quindici) anni dalla conclusione dello studio.

Il Promotore dovrà inoltre essere informato circa la distruzione dei dati archiviati con un preavviso minimo di 2 (due) settimane.

#### 5.6 Monitoraggio

Lo studio sarà monitorato da un CRA incaricato dal Promotore. Il CRA o la persona incaricata a tale compito avrà accesso a tutti i dati derivanti dal presente studio. Secondo quanto previsto dalle linee guida nazionali sulle questioni etiche, solo il CRA potrà accedere ai risultati delle analisi cliniche e ai referti clinici necessari alla verifica delle informazioni registrate nelle CRF. La privacy dei pazienti sarà in ogni caso tutelata, nelle modalità previste dalla legislazione locale. Nel contratto di lavoro del Promotore e del CRA è previsto anche un accordo di non divulgazione.

#### 5.7 Documentazione

Tutta la documentazione fornita allo Sperimentatore ai fini dello svolgimento dello studio è fornita **unicamente** ai fini dello studio e non può quindi essere utilizzata per alcun altro scopo. Lo Sperimentatore è responsabile per la sicurezza e la corretta archiviazione di tutta la documentazione. Tutti i documenti che non siano stati utilizzati nel corso dello studio e che non facciano parte della documentazione che lo Sperimentatore è tenuto a conservare, dovranno essere restituiti al Promotore al termine dello studio.

### 6. **RESPONSABILITÀ DEL PROMOTORE**

#### 6.1 Pagamento in conformità al budget

Il Promotore pagherà lo Sperimentatore secondo i termini indicati all'Appendice A, a condizione che lo Sperimentatore svolga o faccia svolgere tutte le attività descritte dal Protocollo. I pagamenti saranno effettuati dal Promotore a mezzo bonifico bancario in Euro (€).

#### 6.2 Fornitura di farmaci e stent in sperimentazione

Non applicabile al presente studio: la fornitura e il finanziamento di farmaci e stent non sono di competenza del Promotore. Lo studio ha infatti come oggetto una terapia standard.

The Investigator agrees to provide Sponsor with anonymized photocopies of the patient files (source documents) upon request of Sponsor within these 15 (fifteen) years period.

Sponsor will notified at least 2 (two) weeks before the event that the data generated are due to be disposed of.

#### 5.6 Monitoring

The study will be monitored by a Sponsor designated Clinical Research Associate (CRA). The CRA or designee will be allowed to have access to all information resulting from this study. Only the CRA should have access, according to National Ethic Guidelines, to laboratory tests reports and other patient/subject records needed to verify the entries in the CRF. The patient's confidentiality will be respected as required by local law. Sponsor and CRA embody a strict confidentiality agreement in the employment agreement.

#### 5.7 Documents

All documents provided to the Investigator for the purpose of carrying out the study are supplied **only** for the purpose of the study and must not be used for any other purpose whatsoever. The Investigator is responsible for the security and accountability of all documents. All such documents, if not used during the course of the study and not forming a part of the documentation required to be retained by the Investigator, must be returned to Sponsor at conclusion of the study.

### 6. **RESPONSIBILITIES OF THE SPONSOR**

#### 6.1 Payment in accordance with the budget

Provided that the Investigator carries out or causes to be carried out all activities mentioned in the Protocol, Sponsor shall pay the Investigator, in accordance with Appendix A. Payments to the Investigator will be made by bank transfer in euros (€) by Sponsor.

#### 6.2 Supply of study medication and stents

Not applicable in this study: medication and stents will not be supplied or paid by Sponsor. This is routine patient care.

<p><b>6.3 Assicurazione</b></p> <p><b>Art. 8 – Copertura assicurativa</b></p> <p>Con la presente si dichiara che il Promotore, ai sensi della legislazione vigente in materia (7), ha sottoscritto la polizza assicurativa di responsabilità civile per sperimentazioni cliniche N. 30.237.381 con la compagnia assicurativa Allianz, approvata dal Comitato Etico.</p> <p><b>6.4 Notifica di eventi avversi seri (SAE)</b></p> <p>Lo Sperimentatore è tenuto a segnalare tutti gli eventi avversi seri entro 24 ore dalla notifica a mezzo CRF elettronico.</p> <p>Lo Sperimentatore dovrà segnalare tutti i SAE al Comitato etico del centro sperimentale.</p> <p>Il Promotore dovrà invece segnalare tutti gli eventi avversi seri alle autorità del caso.</p> <p><b>6.5 Revisione di relazioni per la pubblicazione e/o materiali per la presentazione</b></p> <p>Poiché il presente studio fa parte di uno studio multicentrico, le linee guida per la pubblicazione sono descritte nel protocollo. Lo Sperimentatore dichiara di accettare tali linee guida, senza modifica alcuna.</p>	<p><b>6.3 Insurance</b></p> <p><b>Art. 8. – Insurance coverage</b></p> <p>It is hereby acknowledged that the Sponsor, pursuant to the legislation in force(7),, has taken out the Clinical Trials civil liability insurance policy N. 30.237.381 with the Company Allianz , approved by the Ethics Committee.</p> <p><b>6.4 Serious Adverse Event (SAE) reporting</b></p> <p>The investigator shall report all Serious Adverse Events after being notified within 24 hours in the e-CRF.</p> <p>The investigator shall report all SAE to the site’s Medical Ethical Committee.</p> <p>Sponsor shall report all Serious Adverse Events to the appropriate authorities.</p> <p><b>6.5 Reviewing of manuscripts for publication and/or presentation materials</b></p> <p>As this study is part of a multicenter trial, the publication policy is described in the protocol. The Investigator agrees with the publication policy without changes.</p>
<p><b>7. INFORMAZIONI RISERVATE</b></p> <p><b>7.1 Riservatezza</b></p> <p><b>ART. 5 -TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI</b></p> <p><b>5.1</b> Ai sensi della legislazione vigente in materia (4,5), l’Istituzione e il Promotore esercitano, ognuno nella propria sfera di competenza, un controllo autonomo o, laddove possibile, congiunto, sulle operazioni di trattamento dei dati legati allo svolgimento dello studio oggetto della presente convenzione.</p> <p>Lo Sperimentatore principale, o lo Sperimentatore indicato all’art. 2 della presente convenzione, è responsabile per il trattamento dei dati del cui controllo è incaricato l’Istituzione. Prima dell’avvio dello studio, il paziente consegnerà allo Sperimentatore il proprio consenso informato scritto al trattamento dei dati nelle modalità indicate. L’Istituzione è responsabile per la registrazione e l’archiviazione di detto documento. Il foglio informativo per il paziente ed il consenso, da parte dello stesso, al trattamento dei dati personali dovranno rispettare quanto dichiarato ed approvato</p>	<p><b>7. CONFIDENTIAL INFORMATION</b></p> <p><b>7.1 Confidentiality</b></p> <p><b>ART.5 - PROCESSING OF PERSONAL DATA</b></p> <p><b>5.1</b> Pursuant to the applicable legislation in force (4,5), the Institution and the Sponsor, each within their own sphere of competence, are autonomous controllers – or, if applicable, co-controllers - of the data processing operations arising from the conduction of the Trial which is the object of this agreement.</p> <p>The Principal Investigator, or the Investigator mentioned under Art. 2 of this agreement, bears responsibility for the processing of data for which the Institution is the controller. Prior to initiating the Trial, the Investigator shall receive from the patient the patient’s written informed consent for the processing of personal data as prescribed. The Institution shall be responsible for the filing and keeping of that document. The patient information sheet and the patient’s consent to the processing of personal data shall comply with everything which is stated and agreed by the Ethics Committee and with the</p>

dal comitato etico, nonché le Linee guida per il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali, adottate dal Garante per la protezione dei dati personali il 24 luglio 2008.

5.2 Il Promotore ha incaricato la CRO TFS Trial Form Support S.r.l. Società Unipersonale per le attività di monitoraggio presso i centri partecipanti al presente studio clinico, nonché per l'elaborazione dei dati relativi allo svolgimento dello stesso.

Gli obblighi e le condizioni del presente articolo rimarranno validi anche dopo l'eventuale rescissione o cancellazione della presente Convenzione, indipendentemente dalle motivazioni.

#### ART. 6 DATI PERSONALI DELLE PARTI INTERESSATE

Firmando la presente Convenzione, le Parti dichiarano di essere state informate circa la necessità dell'uso dei propri dati personali ai fini della sottoscrizione e dell'esecuzione della presente convenzione tra le Parti stesse. I dati possono essere trasferiti a terze parti, sia in Italia sia all'estero, ivi inclusi i Paesi non facenti parte dell'Unione Europea, qualora ciò sia ritenuto necessario al fine di soddisfare le condizioni, i diritti e gli obblighi derivanti dalla presente Convenzione. Le Parti sono inoltre informate circa i propri diritti, ai sensi delle leggi e dei regolamenti vigenti in materia (4). Le condizioni del presente articolo soddisfano gli obblighi previsti dalla legge in materia di trattamento dei dati personali.

#### ART. 7 - DATI SCIENTIFICI: POLITICA RIGUARDANTE RISERVATEZZA, TITOLARITÀ, RISULTATI E PUBBLICAZIONE

7.1 Fatto salvo quanto previsto dal presente articolo 7, l'Istituzione tratterà tutte le informazioni relative allo studio come strettamente riservate e non trasmetterà pertanto tali informazioni a terze parti senza l'autorizzazione del Promotore. L'Istituzione assicura che l'obbligo di riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore ed ai suoi collaboratori, nonché a chiunque, pur non facendo parte dell'Istituzione, abbia accesso, per qualunque motivo, a dette informazioni riservate. Gli obblighi di segretezza e riservatezza continueranno ad essere validi fino a quando il Promotore non avrà reso pubbliche dette informazioni.

7.2 Le informazioni saranno rese pubbliche nelle modalità previste dalla legislazione vigente in materia (3, 6).

Il Promotore è altresì responsabile per la stesura del

indications set forth in the Resolution by the Authority (Garante) (Guidelines of 24 July 2008).

5.2 The Sponsor committed the CRO TFS Trial Form Support S.r.l. Società Unipersonale for the monitoring activities at the clinical trial sites and consequently appointed it as data processor for the processing of data concerning the conduction of the Trial.

The obligation and requirements of this article shall continue to be fully in force even after this Contract is rescinded or cancelled for whatever reason.

#### ART. 6 - PERSONAL DATA OF THE PARTIES HERETO

By signing this Contract, each Party declares to be informed on the use of its personal necessary for the purposes of the signing and execution of the contractual agreement between the same Parties. The data may also be transferred to third parties either in Italy or abroad, even to countries outside the European Union, if deemed necessary to fulfil the requirements, rights and obligations inherent to this Contract.

The Parties also acknowledge the rights they are entitled to pursuant to the applicable laws and regulations in force (4). The provisions of this article fulfil the information and consent requirements set forth by the legislation in force on the processing of personal data.

#### ART. 7 - SCIENTIFIC DATA: CONFIDENTIALITY, OWNERSHIP, RESULTS AND PUBLICATION POLICY

7.1 Except as provided for in this article 7, the Institution shall consider the information connected to the Trial as strictly confidential and shall not disclose such confidential information to third parties without the Sponsor's consent. The Institution guarantees that the requirement of confidentiality shall be extended to the Investigator and his/her collaborators and to any other individual not belonging to the Institution who, for any reason, has access to the said confidential data. The obligation to secrecy and confidentiality shall remain in force until the information is put in the public domain by the Sponsor.

7.2 The data shall be disclosed pursuant to the legislation in force (3, 6).

The Sponsor also takes responsibility for preparing the

rapporto finale e per il suo inserimento nella sezione riservata dell'OsSC, nonché per l'invio tempestivo della sintesi dei risultati dello studio allo Sperimentatore.

Al fine di assicurare che i dati risultanti dallo studio vengano raccolti ed elaborati nel modo corretto, lo Sperimentatore dovrà inviare la relazione finale dello studio al Promotore, prima di procedere all'invio per la pubblicazione. A partire dalla data di ricezione della relazione finale, il Promotore avrà 60 giorni di tempo (silenzio assenso) per suggerire allo Sperimentatore eventuali cambiamenti da apportare al testo. Lo Sperimentatore avrà la facoltà di incorporare commenti alla pubblicazione che non siano in contraddizione con l'affidabilità dei dati, né con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti. Nel caso di uno studio multicentrico, un'eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà essere inviata unicamente alle altre Parti che abbiano collaborato allo studio (pubblicazione congiunta) da parte del Promotore o da una terza parte incaricata dallo stesso. Qualora il Promotore, o la terza parte incaricata a tale effetto, non presentino per la pubblicazione una relazione congiunta entro dodici (12) mesi dalla conclusione dello studio, lo Sperimentatore è autorizzato a pubblicare separatamente i risultati ottenuti presso l'Istituzione, nel rispetto dei requisiti del presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e tutti i prodotti derivanti dallo studio, ivi inclusi CRF, documentazione, informazioni, materiali e risultati generati nel corso dello studio, di qualunque forma o natura essi siano, sono da considerarsi di proprietà del Promotore, cui dovranno essere fatti pervenire ai sensi della presente Convenzione. Ne consegue che tutti i dati scientifici, ad esclusione dei dati personali, sono di proprietà del Promotore. Nel caso di risultati brevettabili derivanti direttamente dallo studio, questi sono ugualmente di proprietà del Promotore, ai sensi della legislazione vigente. Anche in questo caso, gli Sperimentatori partecipanti allo studio hanno diritto alla pubblicazione dei risultati, secondo le modalità previste per le procedure di verifica di cui al paragrafo 7.2.

L'Investigatore si riserva il diritto di pubblicare i risultati dello studio, conformemente alla legislazione vigente e previa autorizzazione del Promotore, senza per questo compromettere il diritto di proprietà intellettuale. Qualora l'autorizzazione alla pubblicazione venga negata, tale decisione dovrà essere adeguatamente motivata.

Final Clinical Report, for posting it in the dedicated OsSC section and for timely sending the summary of Trial results to the Investigator.

To ensure that the data arising from the Trial are correctly collected and processed, the Investigator shall send to the Sponsor the manuscript prior to submitting it for publication purposes. From the date the manuscript is received, the Sponsor shall have 60 days (tacit consent) to suggest amendments to the Investigator. The Investigator shall accept to incorporate into the publication comments which do not disagree with the reliability of data, and with the rights, safety and well-being of the patients. In case of a multicenter trial, it is understood that any publication by the Investigator is only allowed further to the multicenter publication by the Sponsor or by a third party appointed by the latter. If the multicenter publication by the Sponsor, or by the third party appointed, does not take place by twelve (12) months after the conclusion of the Trial, the Investigator shall be allowed to publish the results obtained at the Institution, in compliance with the provisions of this Art. 7.

7.3 All the data containing no identifying elements and all the products stemming from the Trial, including all CRFs, documents, information, materials and results in whatever form generated in the course of the Trial shall be the property of the Sponsor, to whom they shall be transferred pursuant to this Agreement. Therefore all scientific data, but no personal data, shall be in the ownership of the sponsor. Any patentable results, directly arising from the Trial, shall be the property of the Sponsor in any case, pursuant to the legislation in force. In this case as well, Investigators taking part in the Trial may publish the Trial results, in compliance with the verification procedures as per 7.2 above.

The Investigator retains the right to publish the trial result in compliance with the legislation in force, after obtaining the Sponsor's consent, without prejudice to intellectual property rights. If publication is denied, the reasons for the denial shall be adequately substantiated.

7.4 Gli obblighi e le condizioni del presente articolo rimarranno validi anche dopo l'eventuale rescissione o cancellazione della presente Convenzione, indipendentemente dalle motivazioni.

#### 7.2 Diritti di brevetto

La titolarità di tutte le invenzioni concepite o messe in pratica nel corso del presente studio clinico rimane in capo al Promotore, che avrà inoltre il diritto esclusivo di determinare l'eventuale cessione di brevetti o di altri diritti che ne derivino.

### **8. RESPONSABILITÀ E INDENNIZZO**

#### 8.1 Responsabilità

Le Parti non sono responsabili l'una verso l'altra per nessuno degli eventuali danni subiti, inclusi, ma non limitati, ai danni causati da un ritardo nello svolgimento dello Studio Clinico o direttamente riconducibili ad esso, perdita di dati o di profitto, salvo nel caso in cui il danno sia il risultato di dolo o di negligenza grave.

Il Promotore provvederà ad una copertura assicurativa adeguata a coprire la responsabilità civile di legge o oggettiva dello studio, conformemente alla legislazione e alla regolamentazione applicabile. Prova di tali polizze assicurative, completa di informazioni circa la durata, la copertura e gli importi assicurati, deve essere trasmessa all'Istituzione.

L'Istituzione conferma in tal modo l'esistenza di una copertura assicurativa adeguata della responsabilità professionale legata alle proprie attività ed a quelle del proprio personale qualificato che svolga attività nel quadro della presente Convenzione.

#### 8.2 Indennizzo

L'Istituzione indennizzerà il Promotore per eventuali pretese o procedimenti giudiziari da parte di pazienti che abbiano preso parte allo studio clinico o da parte di terzi, che abbiano come oggetto un eventuale danno subito dal paziente, causato da una violazione della presente Convenzione o da un atto illecito commesso dallo Sperimentatore principale e/o dal personale di ricerca.

Il Promotore indennizzerà l'Istituzione per eventuali pretese o procedimenti giudiziari da parte di pazienti che abbiano preso parte allo studio clinico o da parte di terzi, che abbiano come oggetto un eventuale danno subito dal paziente, fatto salvo per i danni causati da una violazione della presente

7.4 The obligations and requirements of this articleshall continue to be fully in force even after this Contract is rescinded or cancelled for whatever reason.

#### 7.2 Patent rights

Title to any invention conceived or reduced to practice in the performance of this study will remain with Sponsor, which shall have the sole right to determine disposition of any patents or other rights resulting therefrom.

### **8. LIABILITY AND INDEMNITY**

#### 8.1 Liability

Either Party shall not be liable towards the other Party for any and all damage incurred, including – but not limited to – damage caused by and in direct relation to any delay in the performance of the Clinical Trial, loss of data and loss of profits, unless such damage is the result of wilful misconduct or gross negligence.

Sponsor will provide adequate insurance covering the legal and no-fault liability of the study in accordance with the relevant laws and regulations. Proof of the existence of these insurances, including the duration and cover of the insurances and the insured amounts, will be submitted to the Institution.

The Institution herewith confirms that there is an adequate insurance coverage for professional liability concerning his/her activities and those of his/her professional staff, involved in the Investigator under the Agreement.

#### 8.2 Indemnity

The Institution shall indemnify the Sponsor against claims or proceedings from Clinical Trial Subjects, or any other third party in connection with damage that the Clinical Trial Subject has incurred and that has been caused by a breach of this Agreement or a wrongful act by the Principal Investigator and/or Research Staff.

The Sponsor shall indemnify the Institution against claims or proceedings from Clinical Trial Subjects, or any other third party in connection with damage that the Clinical Trial Subject or any other third party has incurred, unless the damage is the result of a breach of this Agreement, the Protocol, a wilful, reckless,

Convenzione o del Protocollo, da un atto intenzionale, incauto, negligente o illecito, da un'omissione o una negligenza professionale commessi dallo Sperimentatore principale e/o dal personale di ricerca.

In caso di indennizzo, tutte le azioni oggetto di una richiesta presentata saranno di esclusiva responsabilità della Parte tenuta al risarcimento. La Parte risarcita si atterrà a promesse o dichiarazioni circa la responsabilità e la richiesta di indennizzo avanzata, e fornirà inoltre alla Parte tenuta al risarcimento tutta l'assistenza necessaria per la gestione del credito.

## **9. NOTE LEGALI AGGIUNTIVE**

### **9.1 Durata della Convenzione**

La presente Convenzione Economica ha validità dalla data di stipula e ha durata fino al completamento dei servizi, come descritto al paragrafo 2.

### **9.2 Modifiche alla Convenzione**

Eventuali modifiche alla presente Convenzione Economica devono essere formulate per iscritto e firmate da entrambe le Parti.

I firmatari della presente Convenzione Economica agiscono in veste di rappresentanti delle Parti, e hanno pertanto la facoltà di autorizzare eventuali modifiche e di trattare eventuali questioni contrattuali o commerciali che si presentino in relazione alla presente Convenzione Economica.

### **9.3 Titolarità e utilizzo dei risultati**

Per la titolarità e l'utilizzo dei dati si rimanda al Protocollo (politica relativa alla pubblicazione).

Tutti gli obblighi di riservatezza e segretezza stipulati nella presente Convenzione Economica rimarranno validi, senza limite alcuno, anche dopo il termine o l'estinzione anticipata, indipendentemente dalla motivazione, della presente Convenzione Economica.

### **9.4 Ordine di prevalenza**

In caso di eventuale difformità tra le condizioni della presente Convenzione con Economica e l'oggetto della ricerca in essa descritto (paragrafo 2), prevalgono le condizioni della presente Convenzione.

negligent or wrongful act, omission or professional malpractice by the Principal Investigator and/or Research Staff.

In case of indemnification any action in relation to a claim made will be the sole responsibility of the indemnifying Party. The indemnified Party will adhere from promises or statements in relation to liability or the claim made, and will provide any assistance necessary to the indemnifying Party in handling the claim.

## **9. FURTHER LEGAL CONDITIONS**

### **9.1 Duration of the agreement**

This Site agreement shall commence upon the date that is executed by the parties and terminates after completion of the services as described in article 2.

### **9.2 Modification of the agreement**

This Site agreement may be amended only in writing, signed by the parties.

The persons signing this Site agreement represent the parties in authorising any such amendment or any other business or contractual matters arising under this Site agreement.

### **9.3 Ownership and use of the results**

Ownership and use of results is described in the protocol (publication policy).

All obligations of confidentiality and non-disclosure set forth in this Site agreement will survive, without limitation, the expiration or earlier termination, for whatsoever reason, of this Site agreement.

### **9.4 Order of preference**

In any conflict between the terms of this Site agreement and the incorporated scope of work (article 2), the terms of this agreement shall take precedence.

9.5 Legislazione applicabile

- La presente Convenzione Economica è regolata e sarà interpretata e sottoscritta ai sensi della Legge italiana.
- Tuttavia, nell'esecuzione della Convenzione, le Parti si atterranno anche a norme imperative e regolamenti locali.
- Eventuali controversie saranno di competenza esclusiva del Tribunale di (Palermo).

9.5 Applicable law

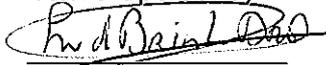
- This Site agreement shall be constructed, interpreted and enforced in accordance with the law of Italy.
- However, in executing the agreement, parties shall comply with local imperative laws and regulations.
- Disputes shall be submitted exclusively to the court of (Palermo).

## 10. FIRME

Le Parti indicate sulla pagina iniziale della presente hanno sottoscritto in data odierna codesta Convenzione Economica:

### Diagram B.V.

1. L. van den Brink  
(Direttore Operativo)

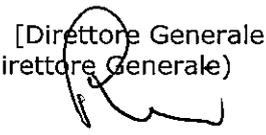


(firma)

05,02,2016  
...../...../.....  
(gg/mm/aa)

Per Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Gaiccone"

1. [Direttore Generale]  
(Direttore Generale)

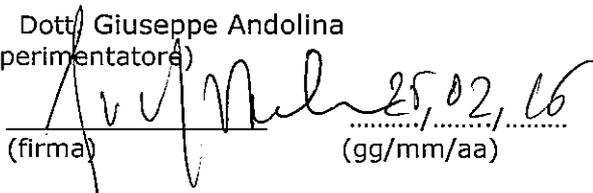


(firma)

08,03,2016  
...../...../.....  
(gg/mm/aa)

Se applicabile:

2. Dott. Giuseppe Andolina  
(Sperimentatore)



(firma)

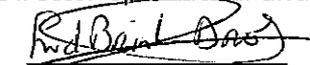
25,02,16  
...../...../.....  
(gg/mm/aa)

## 10. SIGNATURES

Both parties mentioned on the front page of this Site agreement have hereunder executed this Site agreement as sealed instrument on the data below ascribed with their respective signatures.

### Diagram B.V.

1. L. van den Brink, MSc.  
(Director operational affairs)



(Signature)

05,02,2016  
...../...../.....  
(dd/mm/yy)

For Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Gaiccone"

1. [General Manager]  
(General Manager)

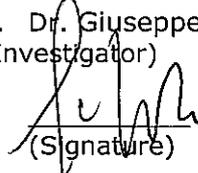


(Signature)

08,03,2016  
...../...../.....  
(dd/mm/yy)

if applicable:

2. Dr. Giuseppe Andolina  
(Investigator)



(Signature)

25,02,16  
...../...../.....  
(dd/mm/yy)

## 11. ALLEGATO A: DISPOSIZIONI FINANZIARIE

Acronimo : REDUCE  
Progetto Promotore numero: 9207  
Sito numero : 208  
Investigatore : dr. Giuseppe Andolina  
Pagamento dello studio : Gli importi sono da intendersi al netto dell'IVA (se applicabile).

### Spese di avvio

Le seguenti spese possono essere rimborsate dal Promotore, dietro presentazione di una fattura dettagliata da parte dello Sperimentatore:

- 1) Quota per la richiesta di parere da parte del Comitato Etico

### Tariffe

L'importo totale per paziente, da pagare per i primi 50 pazienti inclusi nello studio, è di € 700,00. Qualora vengano inclusi più di cinquanta pazienti, l'importo totale da pagare per paziente è di € 1000,00.

La tariffa copre tutte le spese, ovvero le spese di avvio, per le indagini di laboratorio e il servizio di farmacia, oltre alle spese relative allo stent ed a tutte le altre spese di natura clinica, la tariffa dello Sperimentatore, le spese per lo Sperimentatore/personale infermieristico, le spese (di viaggio) del paziente, costi amministrativi, per l'archiviazione e ogni altra spesa non prevista.

## 11. APPENDIX A: FINANCIAL ARRANGEMENTS

Acronym : REDUCE  
Sponsor project number : 9207  
Site number : 208  
Investigator : dr. Giuseppe Andolina  
Study payment : All amounts excluding VAT charges (if applicable).

### Start-up costs

The following costs can be reimbursed by Sponsor upon receipt of a detailed invoice from Investigator:

- 1) Fee for Medical Ethical Committee submission

### Fees

The total payment per patient for the inclusion of the first 50 patients is € 700,00. If more than 50 patients will be included, the total payment per patient is € 1000,00.

The fee covers all costs, e.g.: start-up costs, laboratory related costs, pharmacy related costs, stent procedure related costs, other clinic related costs, Investigator Fee, Investigator/nurse costs, patient (travel) costs, office costs, archiving costs and all other unforeseen expenses.

Fase dello studio	Importo (inclusione pazienti 1- 50)	Importo (inclusione > 50 pazienti)
Randomizzazione	€ 100,00	€ 150,00
Visita di controllo dopo 3 mesi	€ 100,00	€ 150,00
Visita di controllo dopo 6 mesi	€ 150,00	€ 200,00
Visita di controllo dopo 12 mesi	€ 175,00	€ 250,00
Visita di controllo dopo 24 mesi	€ 175,00	€ 250,00
<b>Totale per paziente</b>	<b>€ 700,00</b>	<b>€ 1.000,00</b>

Study phase	Amount (inclusion patient 1- 50)	Amount (inclusion > 50 patients)
Randomization	€ 100,00	€ 150,00
Follow-up 3 months	€ 100,00	€ 150,00
Follow-up 6 months	€ 150,00	€ 200,00
Follow-up 12 months	€ 175,00	€ 250,00
Follow-up 24 months	€ 175,00	€ 250,00
<b>Total per patient</b>	<b>€ 700,00</b>	<b>€1.000,00</b>

#### Pagamento

I pagamenti, calcolati in base al numero delle visite effettuate, verranno eseguiti con frequenza semestrale.

Un paziente viene definito "completato" quando, per ogni fase dello studio sia stato sottoposto alla relativa visita e non vi siano queries irrisolte, secondo il parere del CRA o della persona incaricata dal Promotore a tale scopo.

Il Promotore invierà allo Sperimentatore un elenco dei pagamenti.

Alla ricezione di tale elenco, lo Sperimentatore può richiedere il pagamento degli importi dovuti e pagabili, inviando debita fattura a:

Diagram B.V.  
C.a. L. van den Brink  
Direttore operativo  
Dokter Stolteweg 96  
8025 AZ Zwolle  
Paesi Bassi

I pagamenti a favore dell'Istituzione saranno effettuati a mezzo bonifico bancario nei seguenti termini:

Beneficiario: AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO P. GIACCONE

Indirizzo postale:  
Via Roma, 297 – 90133 Palermo

Bonifico telegrafico  
Intestatario del conto: AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO P. GIACCONE

Numero del conto: 000000218030  
Istituto di credito: BNL  
Indirizzo dell'Istituto di credito: Via Roma, 297 – 90133 Palermo

#### Payment

Payments will be made on a 6-monthly basis for actual patient visits completed.

A patient is "completed" for a specific study phase when the visit has been completed, with no outstanding queries remaining, as judged by Sponsor's Clinical Research Associate (CRA) or designee.

Sponsor will send the Investigator a payment overview.

Upon receipt of such payment overview the Investigator may request payment for the amounts due and payable by sending an invoice to:

Diagram B.V.  
Attn. L. van den Brink  
Director operational affairs  
Dokter Stolteweg 96  
8025 AZ Zwolle  
The Netherlands

All payments to the Institution shall be made by bank transfer as follows:

Payee: AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO p. GIACCONE

Mailing address:  
Via Roma, 297 – 90133 Palermo

By telegraphic transfer  
Account name: AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO P. GIACCONE

Account number: 000000218030  
Banker: BNL  
Bank address: Via Roma, 297 – 90133 Palermo

Codice Swift: BITAITRRENT

Swift code: BITAITRRENT