



O 1 16 007287 446 2

<u>CONTRATTO PER Sperimentazione Clinica</u>	<u>CLINICAL TRIAL AGREEMENT</u>
<b>TRA</b>	<b>BETWEEN</b>
Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Germania, di seguito "Bayer", rappresentata a fini del presente atto da Covance Inc, di seguito "CRO", con sede legale in 210 Carnegie Center, Princeton, New Jersey, 08540 6233, USA, in persona del rappresentante legalmente autorizzato Dr. Mauro Germinario, Direttore Generale	Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Germany, hereinafter named "Bayer", represented in the present act by Covance Inc, hereinafter named "CRO" with main offices in 210 Carnegie Center, Princeton, New Jersey, 08540 6233, USA, in the person of its legally authorized representative Dr. Mauro Germinario, Country Head
E	AND
ASUR Marche -Area Vasta n. 3 con sede legale in Via Oberdan n. 2,-60122-Ancona , e sede operativa in Largo Belvedere Sanzio n. 1, 62100 Macerata, in seguito denominata "Centro", codice fiscale e partita IVA 02175860424 nella persona del Dott.Alessandro Maccioni, Direttore di Area Vasta n. 3, autorizzato alla firma del presente contratto	ASUR Marche -Area Vasta n. 3 with its registered office at Via Oberdan n. 2,-60122-Ancona and administrative office at Largo Belvedere Sanzio n. 1, 62100 Macerata,, hereinafter named "Center", fiscal code and VAT number 02175860424, represented by Dott. Alessandro Maccioni, in quality of Direttore di Area Vasta n. 3, authorized to sign this Agreement.
<b>PREMESSO CHE</b>	<b>WHEREAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il Promotore della sperimentazione clinica oggetto del presente contratto è Bayer HealthCare AG con sede in 51368 Leverkusen, Germania di seguito "promotore", il quale ha delegato tutte le attività relative alla sperimentazione a Bayer;</li> <li>Bayer, con separato contratto stipulato in data 21 Luglio 2015 ha affidato a CRO, in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto, l'incarico di svolgere determinati compiti e funzioni spettanti al Promotore in relazione alla Sperimentazione, tra i quali la stipulazione del presente contratto con il Centro che identifica i termini e le condizioni applicabili nella conduzione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The Study is sponsored by Bayer HealthCare AG with its offices at 51368, Leverkusen Germany, hereinafter "Sponsor" who has delegated all study related operational procedures to Bayer;</li> <li>Bayer, with a separate contract stipulated on 21 July 2015, has entrusted to CRO, in quality of Contract Research Organization, the charge of performing some tasks and functions belonging to the Sponsor concerning the Trial, among them the stipulation of the present contract with the Center which identifies the terms and conditions applicable in the</li> </ul>

della sperimentazione;	conduct of the trial;
<ul style="list-style-type: none"> <li>CRO ha richiesto il Parere Unico in data 07 Agosto 2015 al Comitato Etico del centro coordinatore, relativo alla sperimentazione clinica (la "sperimentazione") del prodotto BAY59-7939/Rivaroxaban/Xarelto ("farmaco") secondo il protocollo di studio: "An international, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 trial investigating the efficacy and safety of rivaroxaban to reduce the risk of major thrombotic vascular events in patients with symptomatic peripheral artery disease undergoing lower extremity revascularization procedures", n. IMPACT 17454. EudraCT 2014-005569-58 (il "protocollo");</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRO has requested the Single Opinion on 07 August 2015 to the Ethics Committee of the coordinating center concerning the clinical trial (the "trial") of product BAY 59-7939/Rivaroxaban/Xarelto (the "drug") according to the study protocol: "An international, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 trial investigating the efficacy and safety of rivaroxaban to reduce the risk of major thrombotic vascular events in patients with symptomatic peripheral artery disease undergoing lower extremity revascularization procedures", IMPACT no. 17454. EudraCT 2014-005569-58, (the "protocol");</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>La CRO ha richiesto al Comitato Etico e alla Autorità Competente l'autorizzazione a condurre la sperimentazione presso l'U.O. di Medicina dell'Ospedale Provinciale di Macerata , via S.Lucia n. 2 , -62100-Macerata del Centro, sotto la responsabilità del Dr. Roberto Catalini;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRO has requested to the Ethics Committee and the Competent Authority the authorization to carry out the trial in the Center, at Medicine Unit of Hospital "Provinciale di Macerata", S. Lucia Street n. 2, 62100-Macerata, under the responsibility of Dr. Roberto Catalini;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>il competente Comitato Etico ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento della sperimentazione presso il Centro nella seduta del 26 Maggio 2016;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>the competent Ethics Committee has expressed its own favorable opinion to perform the trial in the Center in the session of 26 May 2016;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>il Centro assicura di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per la esecuzione della sperimentazione, garantendo altresì l'osservanza del presente contratto e del protocollo da parte del personale coinvolto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>the Center assures to have the preparation, equipment and staff necessary to perform the trial assuring also the compliance with the present contract and protocol by the involved staff.</li> </ul>

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE	THE FOLLOWING IS AGREED
ART. 1 - PREMESSE	ARTICLE 1 - PREMISES
1.1 Le premesse e il protocollo formano parte integrante del presente contratto.	1.1 The premises and protocol are integral part of this agreement.
ART. 2 - OGGETTO	ARTICLE 2 - SUBJECT
2.1 Bayer affida al Centro l'esecuzione della sperimentazione del prodotto BAY 59-7939/Rivaroxaban/Xarelto che dovrà essere svolta secondo le condizioni di seguito indicate.	2.1 Bayer has requested to the Center to conduct the performance of the trial on product BAY 59-7939/Rivaroxaban/Xarelto which shall be performed according to the conditions hereunder indicated.
ART. 3 - OBBLIGHI DEL CENTRO	ARTICLE 3 - CENTER's OBLIGATIONS
3.1 Il Centro si impegna a condurre la sperimentazione in accordo al protocollo e al Dossier dello Sperimentatore, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, delle norme di Buona Pratica Clinica, della dichiarazione di Helsinki, conformemente a quanto specificato nel Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211 e successive modifiche e integrazioni, nella piena osservanza di tutte le leggi e norme vigenti in materia di sperimentazioni cliniche.	3.1 The Center undertakes to conduct the trial in accordance with the protocol and the Investigator's Dossier, in compliance with the professional standards of medical practice and Good Clinical Practice, the Helsinki Declaration, according to the specifications set out in the Italian Legislative Decree no. 211 of June 24 <sup>th</sup> , 2003 and its following amendments and additions, in full compliance with laws and regulations in force concerning the clinical trials.
3.2 Lo Studio presso il Centro verrà condotto sotto la responsabilità e la supervisione dello Sperimentatore Principale Dr. Roberto Catalini Dirigente U.O. di Medicina. Lo Sperimentatore Principale è il responsabile del gruppo degli sperimentatori qualora lo Studio presso il Centro venga condotto da più di uno sperimentatore (d'ora in avanti)	3.2 The Study at the Center will be conducted under the responsibility and supervision of Principal Investigator Dr. Roberto Catalini cheaf of Medecine Unit. Principal Investigator is the responsible head of the group of investigators in case the Study at the Center is performed by more than one investigator (such further investigator/s hereinafter referred to as

	<p>“Sperimentatori”). Lo Sperimentatore Principale è responsabile, da un punto di vista medico, della salute dei soggetti partecipanti allo Studio.</p>	<p>“Investigators”). Principal Investigator is medically responsible for the well-being of the trial subjects participating in the Study.</p>
3.3	<p>Lo Sperimentatore Principale è anche il referente dello Studio presso il Centro per Bayer/CRO.</p>	<p>3.3 Principal Investigator also serves as the contact person for Bayer/CRO with regard to the Study at the Center.</p>
3.4	<p>Il Centro garantisce che lo Sperimentatore Principale, gli Sperimentatori e il personale coinvolto nello Studio (d'ora in avanti “Staff dello Studio”), se richiesto, prenderanno parte alle riunioni, anche telefoniche, previste durante lo Studio, nella misura e modalità definite da Bayer/CRO.</p>	<p>3.4 Center shall ensure that Principal Investigator, Investigators and other personnel involved with the Study (hereinafter referred to as “Study Team Members”), as required, participate in the investigator meetings and telephone conferences conducted in the course of the Study to the extent requested by Bayer/CRO.</p>
3.5	<p>Il Centro è responsabile dell’osservanza da parte dello Sperimentatore Principale, degli Sperimentatori e dello Staff dello Studio delle condizioni e dei termini del presente contratto. Il Centro garantisce che l’intero Staff dello Studio, è composto da personale adeguatamente formato, qualificato e competente, e in particolare che ha preso parte a tutti gli eventi di formazione relativi allo Studio. Bayer potrà rifiutare, su fondate motivazioni, alcuni componenti dello Staff dello Studio qualora non li ritenga adeguatamente qualificati o informati in merito ad esso.</p>	<p>3.5 Center is liable for the compliance of Principal Investigator, Investigators and Study Team Members with the terms and conditions of this Agreement. Center shall ensure that initial and joining Study Team Members are appropriately trained, qualified and educated, in particular that they participate in all training sessions regarding the Study. Bayer shall have the right to reject specific Study Team Members on reasonable grounds, if Bayer deems them not appropriately trained and/or qualified.</p>
3.6	<p>Il Centro assicura che la conduzione dello Studio presso il Centro non avrà inizio fintanto che non siano state ottenute tutte le autorizzazioni di legge necessarie e sarà ritenuto responsabile della loro completa osservanza. Il Centro assisterà CRO nella predisposizione della documentazione</p>	<p>3.6 Center shall ensure that the conduct of the Study at the Center does not commence unless and until any and all regulatory and legal authorisations necessary for the performance of the Study have been obtained and shall be responsible for the full compliance therewith.</p>



<p>necessaria allo Studio e inoltrerà a CRO o a terzi indicati da Bayer tutte le dichiarazioni necessarie per ottenere l'approvazione dello Studio da parte delle autorità regolatorie e/o del Comitato Etico.</p>	<p>Center shall assist CRO in the preparation of necessary Study documents and forward to CRO or a third party specified by Bayer all declarations necessary for the approval of the Study by regulatory authorities and/or ethics committees.</p>
<p>3.7 Per tutto il periodo dello Studio e anche in seguito, il Centro consegnerà a Bayer/CRO copia delle eventuali documentazioni ricevute da autorità, Comitato Etico, o altro ente regolatorio riguardanti approvazioni, autorizzazioni o comunicazioni sulla sicurezza relativi allo Studio.</p>	<p>3.7 During and after the Study, Center shall submit to Bayer/CRO copies of any documents received from authorities, ethics committee/s, and/or other relevant regulatory body regarding any approvals or authorisations or safety relevant communication with respect to the Study.</p>
<p>3.8 Tutti i dati clinici inerenti alla sperimentazione richiesti dal protocollo, come pure i dati di laboratorio, dovranno essere adeguatamente documentati nelle cartelle cliniche di ricovero o ambulatoriali. Ove non previsto di norma il mantenimento di una cartella ambulatoriale, sarà responsabilità dello Sperimentatore Principale farsi carico di allestire un apposito documento e di concordare con la funzione competente adeguato iter di archiviazione.</p>	<p>3.8 All the clinical data concerning the trial required by the protocol as well as the laboratory data, should be adequately documented in the clinical records of admission or of out-patient care. When not established as a routine the maintenance of an out-patient clinical record, it will be the Principal Investigator's responsibility to prepare a suitable document and to agree an adequate pathway of filing with the competent function.</p>
<p>3.9 Eventuale documentazione relativa alla sperimentazione non inserita nella cartella clinica di ricovero o ambulatoriale (quale, ad esempio: questionari, fax di randomizzazione/assegnazione del farmaco, etc...) sarà inserita, a cura dello Sperimentatore Principale, nell'Investigator's Site File dello studio.</p>	<p>3.9 Any documentation related to the trial that is not filed with the clinical records of admission or of out-patient care (e.g.: questionnaires, randomization or study drug assignment faxes, etc..) will be filed, by the Investigator, in the Principal Investigator's Site File of the Study.</p>
<p>3.10 La documentazione relativa allo Studio dovrà essere conservata</p>	<p>3.10 The Study documentation shall be retained securely in an appropriate</p>



<p>separatamente in un luogo e secondo le modalità adeguati e il Centro dovrà tracciare il luogo dove tale documentazione viene conservata per assicurare la pronta disponibilità alle richieste di accesso da parte del monitor, degli auditor o delle autorità. Il Centro dovrà comunicare a Bayer/CRO l'eventuale decisione di conservare la documentazione relativa allo Studio al di fuori della propria struttura.</p>	<p>location and manner and Center shall keep record of the place where the Study documentation is stored to ensure that it is readily available upon monitor's, auditor's or authorities' request. Center shall notify Bayer/CRO in the event that Center plans to store Study documentation outside of its own premises.</p>
<p>3.11 Il Centro si impegna a completare le CRF entro 48 ore, nonché ad assistere CRO nel risolvere discrepanze e a collaborare in caso di ispezioni o audit.</p>	<p>3.11 The Center undertakes to complete the CRFs within 48 hours, as well as to assist CRO in resolving discrepancies and to cooperate in case of inspections or audit.</p>
<p>3.12 Le CRF e tutta la documentazione richiesta dal protocollo dovranno essere regolarmente inoltrate a CRO per permetterle di elaborare i dati su base continuativa. In caso di ritardo nell'inserimento dei dati, Bayer avrà la facoltà, mediante comunicazione scritta allo Sperimentatore Principale, di sospendere l'arruolamento fino all'aggiornamento dei dati nelle CRF. Se ciò determinasse ritardo nell'attività di reclutamento dei pazienti partecipanti alla sperimentazione, Bayer potrà esercitare i diritti previsti nell'articolo 14.3. Subito dopo l'elaborazione dei dati dell'ultimo soggetto partecipante, tutte le CRF incomplete dovranno essere completate e le CRF, la relativa documentazione e le CRF inutilizzate (se cartacee), se ve ne siano, dovranno essere inoltrate a CRO o distrutte a richiesta di CRO. E' responsabilità del Centro verificare la completezza delle</p>	<p>3.12 The CRFs and any documentation required by the Protocol shall regularly be forwarded to CRO in order to enable CRO to process the data or have it processed on a continuous basis. In case of delays of data entry Bayer has the right by giving written notice to Principal Investigator to stop enrolment by the Principal Investigator until data entry is up to date. If this results in delays in trial subject recruitment, Bayer shall have the rights set forth in Section 14.3. Immediately after the treatment of the last trial subject, all outstanding CRF entries shall be completed and CRFs, related documentation as well as unused paper CRFs, if applicable, shall be forwarded to CRO or destroyed upon CRO's request. It is Center's responsibility to download and verify the completeness of the final patient Electronic Data Capture</p>

<p>CRF elettroniche per ogni soggetto, secondo le indicazioni fornite da Bayer/CRO. Il Centro dovrà assicurare che tali dati verranno archiviati nel rispetto delle normative vigenti e rese disponibili per eventuali audit/ispezioni. Il Centro fornirà pronti chiarimenti alle richieste sulle CRF e risponderà a tali richieste entro al massimo 3-5 (tre – cinque) giorni lavorativi. Bayer/CRO potrà richiedere un tempo più breve al fine di rispettare le tempistiche dello Studio. Inoltre, a richiesta di Bayer, il Centro fornirà la propria assistenza nella preparazione dei report dello Studio.</p>	<p>Case Report Form according to instructions provided by Bayer/CRO. Center shall ensure that such data is archived according to local laws and made available for future audits/inspections. Center agrees to assist in the prompt clarification of any queries related to CRF data and shall attend to and respond to such queries within 3-5 (three to five) business days the latest. Shorter response times may be requested by Bayer/CRO with respect to key Study milestones, such as clean database. Furthermore Center shall reasonably assist in the preparation of the overall Study report upon Bayer's request.</p>
<p>3.13 Il Centro accetta che un incaricato di CRO visiti periodicamente il Centro in qualità di Monitor, per seguire l'andamento della sperimentazione. Il Centro conviene di collaborare con l'attività di monitoraggio, incluso, senza limitazioni, l'accesso del Monitor agli uffici e ai dati come richiesto, e di cooperare con Bayer o terzi da questa incaricati a tale scopo. Lo Sperimentatore Principale dovrà essere disponibile a presenziare, qualora Bayer/CRO lo richiedesse.</p>	<p>3.13 Center is aware that CRO is monitoring the conduct of the Study closely and is visiting the Center on a regular basis. Center agrees to appropriately support such monitoring activities, including without limitation by providing such monitor with access to the facilities and data as required, and cooperate with Bayer or the relevant third party in this regard. Principal Investigator shall attend to the visit, if, if requested by Bayer/CRO.</p>
<p>3.14 Il Centro effettuerà la sperimentazione su soggetti che rispondono ai criteri di esclusione ed inclusione del protocollo.</p>	<p>3.14 The Center will perform the trial on subjects meeting the criteria of exclusion and inclusion into the protocol.</p>
<p>3.15 Oltre a quanto disposto in articolo 13, il Centro farà sottoscrivere a tutti i soggetti partecipanti alla sperimentazione apposito modulo per l'ottenimento del consenso informato,</p>	<p>3.15 In addition to what provided in article 13, the Center shall ask for all the subjects taking part in the trial to date and undersign a suitable form to obtain their informed consent and</p>

<p>nonché del consenso espresso al trattamento dei propri dati personali, ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 e successive modifiche ed integrazioni. Il Centro inserirà l'originale firmato e datato di ciascun modulo nell'Investigator File, archivierà una copia nella cartella ambulatoriale o di ricovero del paziente e consegnerà una terza copia al soggetto.</p>	<p>the consent expressed to the handling of his/her own personal data complying with the Italian Legislative Decree no. 196 of June 30<sup>th</sup>, 2003, and its further modifications and additions. The Center will insert the each original, signed and dated form into the Investigator's File, it will fill in one copy in the out- or in-patient clinical record and will give a third copy of such a form to the patient.</p>
<p>3.16 Se tale consenso venisse revocato durante lo Studio, il Centro non dovrà più svolgere alcuna attività ulteriore di Studio per quel soggetto che lo abbia revocato salvo l'applicazione delle misure indicate nel protocollo e nel consenso stesso. Ulteriori trattamenti medici del soggetto saranno di esclusiva responsabilità del Centro.</p>	<p>3.16 If such consent is revoked in the course of the Study, no further Study related procedures must be performed by Center with regard to the respective trial subject except for any Study related follow-up measures laid down in the Protocol and consented to by trial subject. Subsequent treatment of the trial subject lies in the sole medical responsibility of Center.</p>
<p>3.17 Il Centro utilizzerà il farmaco di Studio esclusivamente per le finalità dello Studio e specificate nel protocollo. Inoltre, le parti concordano fin d'ora che la distruzione del farmaco di Studio inutilizzato sarà a carico di Bayer e che il Centro si impegna a restituire debitamente a Bayer/CRO tutto il farmaco inutilizzato. I costi relativi alla restituzione ed alla distruzione saranno totalmente a carico di Bayer.</p>	<p>3.17 Center shall use the Study Drug exclusively for the purpose of conducting the Study and only as specified in the Protocol. In addition, the parties agree that as of now Bayer will be responsible for the destruction of unused study medication and Centre agrees to duly return to Bayer/CRO any unused medication. Bayer will cover return and destruction costs entirely.</p>
<p>3.18 Il Centro conserverà tutta la documentazione prevista dalle Linee Guida ICH e dalla normativa italiana sulla sperimentazione per 15 anni dalla conclusione della sperimentazione stessa o comunque</p>	<p>3.18 Center shall retain all documents required by ICH guidelines and by the Italian applicable law relating to the trial for 15 years from the end of the Study o in any case until the Bayer's notice giving authorization</p>



<p>sino alla comunicazione di Bayer che ne autorizzi la distruzione. Tutti gli altri documenti inerenti la sperimentazione saranno invece restituiti a Bayer/CRO al termine della stessa.</p>	<p>to the Center for its destruction. All other documents relating to the trial shall be returned to Bayer/CRO at the end of the Study.</p>
<p>3.19 Nel corso dello studio il Centro non si avvarrà dell'opera di soggetti preclusi dal prestare pubblico servizio da parte del US Food and Drug Administration (FDA) o da parte di qualsiasi altra autorità competente. Inoltre, il Centro assicura e garantisce che né il Centro stesso né suoi dipendenti, agenti o rappresentanti, coinvolti a qualsiasi titolo nello Studio, siano stati interdetti da pubblici uffici e che non siano allo stato attuale, per quanto ne possa essere a conoscenza, soggetti ad alcun procedimento di interdizione. Se durante la validità del contratto il Centro stesso o uno dei suoi dipendenti, agenti o rappresentanti fossero soggetti a procedimento di interdizione, il Centro lo comunicherà prontamente a Bayer/CRO.</p>	<p>3.19 Center shall not use the services in any capacity of anyone debarred by the US Food and Drug Administration (FDA) or any other competent authority in the course of the Study. Furthermore, Center represents and warrants that neither Center nor its employees, agents or representatives, who are involved in the Study, have been debarred by any competent authority, nor that they are currently, to the best of its knowledge, the subject of such a debarment proceeding. During the term of this Agreement, Center shall promptly notify Bayer/CRO should Center or any of its employees, agents or representatives become subject of such debarment proceeding.</p>
<p>3.20 Il Centro informerà immediatamente CRO nel caso in cui un soggetto partecipante allo Studio ritenga che il proprio stato di salute sia stato danneggiato dalla partecipazione allo Studio stesso e che per tale motivo intenda chiedere un risarcimento.</p>	<p>3.20 Center shall inform CRO directly and immediately in case a trial subject participating in the Study expresses the opinion that his/her health has been damaged due to his/her participation in the Study and that he/she is therefore entitled to financial compensation.</p>
<p>3.21 Nel caso in cui lo Sperimentatore Principale sia un componente del Comitato Etico o di un altro ente similare che decida in merito allo Studio, il Centro dovrà documenterà per iscritto a CRO che lo Sperimentatore Principale non ha</p>	<p>3.21 In case Principal Investigator is a member of the competent ethic committee or any similar institution deciding about matters with regard to the Study, Center shall provide documentary evidence to CRO that Principal Investigator not execute</p>

esercitato il proprio diritto di voto riguardo lo Studio.	his or her voting right with regard to the Study.
<b>ART. 4 - OBBLIGHI DI BAYER</b>	<b>ARTICLE 4 – BAYER's OBLIGATIONS</b>
4.1 Per quanto di sua competenza, Bayer si impegna a condurre la sperimentazione in accordo al protocollo, nel pieno rispetto degli standard professionali di pratica medica, delle norme di Buona Pratica Clinica, della dichiarazione di Helsinki, conformemente a quanto specificato nel Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211 e sue specifiche modifiche e integrazioni, nella piena osservanza di tutte le leggi e norme vigenti in materia di sperimentazioni cliniche.	4.1 Within its competence, Bayer undertakes to conduct the trial in accordance with the protocol, in compliance with the professional standards of medical practice and Good Clinical Practice, the Helsinki Declaration, in observance of the specifications set out in the Italian Legislative Decree no. 211 of June 24th, 2003 and its following amendments and additions, in full compliance with laws and regulations in force concerning the clinical trials.
4.2 Bayer si impegna a fornire al Centro il farmaco in sperimentazione, le CRF e altro materiale sperimentale secondo le modalità previste nel protocollo.	4.2 The trial drug, CRFs and other trial material will be supplied by Bayer to the Center according to the provisions established in the protocol.
4.3 Bayer si impegna a riferire prontamente allo Sperimentatore Principale tutte le eventuali nuove informazioni rilevanti sulla sicurezza del farmaco in sperimentazione.	4.3 Bayer shall report safety relevant new information regarding the Study Drug to the Principal Investigator in due time.
4.4 Bayer/CRO si impegna ad ottenere tutte le approvazioni richieste da autorità regolatorie e dal Comitato Etico per la conduzione dello Studio e a fornire tutte le necessarie comunicazioni alle suddette autorità e al Comitato Etico, salvo che ciò sia di responsabilità del Centro secondo l'articolo 3 del presente contratto.	4.4 Bayer/CRO undertakes to obtain any and all approvals of regulatory authorities and ethics committees necessary for the performance of the Study and shall provide necessary notifications to the regulatory authorities and ethic committees unless this is the responsibility of Center pursuant to Article 3 hereof.
4.5 Il farmaco sperimentale, che rimarrà di proprietà di Bayer, verrà inviato alla farmacia del Centro, che dovrà provvedere a mantenere archiviazione	4.5 The trial drug, which will remain property of Bayer, will be sent to the pharmacy of the Center, which will maintain the filing of the dispatch

<p>della documentazione di spedizione. Il Centro è responsabile della adeguata conservazione e della dispensazione dello stesso. La CRO fornirà al Centro appositi moduli per la contabilità del farmaco che dovranno essere accuratamente compilati e archiviati come documento sorgente. I controcampioni del farmaco utilizzato verranno conservati sotto la responsabilità di Bayer presso la propria Unità di Confezionamento Farmaci Sperimentali e saranno resi prontamente disponibili su richiesta. Resta inteso che, mantenendo Bayer la proprietà del farmaco messo a disposizione, in caso di furto, deperimento o comprovata distruzione dello stesso per fatti non imputabili direttamente al Centro, sarà onere di Bayer ripristinarne la disponibilità. Le parti concordano fin d'ora che, in accordo con quanto stabilito nell'articolo 3.17, i costi relativi alla distruzione del farmaco di Studio inutilizzato saranno totalmente a carico di Bayer. Bayer tramite la CRO comunicherà tempestivamente al Centro qualsiasi nuova informazione in merito al farmaco in sperimentazione e fornirà tutta la documentazione utile per la valutazione della sperimentazione.</p>	<p>documentation. The Center is responsible for the adequate storage and dispensation of such a drug. CRO will supply the Center with suitable forms to account the drug which should be accurately filled and filed as source document. The counter-samples of the drug will be stored under the responsibility of Bayer in its own Unit of Trial Drugs Packaging and will be made promptly available upon request. It is accepted that, keeping Bayer the property of the drug, in case of theft, decay or proven destruction due to circumstances not directly related to the Center, Bayer will have to restore the full availability. The parties agree that as of now, in accordance with Article 3.17 Bayer will cover costs related to the destruction of unused study medication entirely. Bayer through the CRO will inform timely the Center of any new information about the trial drug and will supply the whole documentation useful for the trial.</p>
<p>Il Referente di CRO per la sperimentazione è il Dr Lucie Matthews, MSc Project Director T +44 1628 543475  M +44 7917647785 Covance Clinical and Periapproval Services Limited Osprey House, Westacott Way, Maidenhead, SL6 3QH, UK</p> <p>4.6 Bayer si impegna a rendere pubblici i</p>	<p>The Reporting person of CRO for the trial is Dr. Lucie Matthews, MSc Project Director T +44 1628 543475  M +44 7917647785 Covance Clinical and Periapproval Services Limited Osprey House, Westacott Way, Maidenhead, SL6 3QH, UK</p> <p>4.6 Bayer undertakes to make public</p>



risultati della sperimentazione in maniera tempestiva conformemente a quanto previsto dalle norme vigenti.	timely the trial results, according to law provisions.
<b>ART. 5 - CENTRI COINVOLTI E TERMINI DI ARRUOLAMENTO</b>	<b>ARTICLE 5 – INVOLVED CENTERS AND ENROLMENT TERMS</b>
5.1 La sperimentazione multinazionale, multicentrica, prevede l'arruolamento di soggetti con arteriopatia periferica sintomatica. In Italia si prevede il coinvolgimento di 22 centri fino a,40 soggetti per Centro, da arruolare entro il 13 Maggio 2017. Il totale complessivo di soggetti previsto per l'Italia è di 880.	5.1 The multinational, multicenter trial establishes the enrolment of patients with Symptomatic peripheral artery disease. In Italy the involvement of 22 centers is expected up to 40patients per Center, to be enrolled within 13 May 2017. The global number of patients established for Italy is of 880.
5.2 Il Centro opererà al meglio delle sue capacità per includere fino a 40 soggetti partecipanti allo Studio in linea con i requisiti di arruolamento e i termini temporali previsti nel Protocollo. Il Centro si impegna ad arruolare il primo soggetto entro il primo mese dall'attivazione del Centro ed i rimanenti entro la conclusione del periodo di arruolamento previsto per 13 Maggio 2017 con una media di arruolamento di 2 soggetto/mese.  Qualora Bayer/CRO comunicasse al Centro per iscritto che il numero globale richiesto dei partecipanti allo studio è stato già raggiunto attraverso l'arruolamento di altri Centri coinvolti nello studio, il Centro dovrà immediatamente sospendere reclutamenti ulteriori per lo Studio e non potrà più accettare ulteriori soggetti partecipanti alla sperimentazione.	5.2 Center shall use their best effort to include up to 40 trial subjects in the study in accordance with the enrollment requirements and timelines set forth in the Protocol. Center undertakes to enroll the first patient by first months from the Center activation and the others by the conclusion of the enrollment period foreseen by 13 May 2017, with the expected recruitment rate of 2 subjects/month.  If Bayer/CRO provides a written notice to Center that the requested overall number of trial subjects for the Study has already been achieved through earlier recruitment by competitive Study centres, Center shall immediately suspend further recruitment for the Study and no further trial subjects shall be accepted for the Study at the Center.
<b>ART. 6 - CORRISPETTIVO</b>	<b>ARTICLE 6 – COMPENSATION</b>
6.1 Bayer verserà al Centro, dietro presentazione di regolare fattura, la somma di Euro € 4.594,00= quattromilacinquecentonovantaquattro/0 0/00 + I.V.A, se applicabile, per ciascun soggetto valido e completato in accordo con il protocollo.	6.1 Bayer will pay to the Center, upon presentation of a regular invoice, the amount of Euro € 4.594,00 = four thousand five hundred and ninety four/00 + V.A.T., if applicable, for each patient valid and complete in agreement with the protocol. The payment for each patient will be

ANNEATO N. 1 ALLA DECRETALE

N. 760/AU3

DEL 6 LUG. 2016



0 1 16 007287 449 5

Il pagamento per ciascun soggetto verrà ripartito con le seguenti modalità:

Study visits	Number of visits	Payment per visit (euro)	Payment for all visits (euro)
Complete Screening* (Up to +7 days after Rev) OR	1	€ 617,00	€ 617,00
Partial Screening* (Up to +7 days after Rev)	1	€ 509,00	€ 509,00
RxV (T0) * (Up to +7 days after Rev)	1	€ 108,00	€ 108,00
Visit 1 Month 1 (± 10 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 2 Month 3 (± 4 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 3 Month 6 (± 4 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 4 Month 12 (± 4 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 5-Vx Every 6 Months (Months 18-24-30-36-42) (± 4 days)	5	€ 385,00	€ 1.925,00
End Of Treatment Visit	1	€ 464,00	€ 464,00

repartitioned as follows:

Study visits	Number of visits	Payment per visit (euro)	Payment for all visits (euro)
Complete Screening* (Up to +7 days after Rev) OR	1	€ 617,00	€ 617,00
Partial Screening* (Up to +7 days after Rev)	1	€ 509,00	€ 509,00
RxV (T0) * (Up to +7 days after Rev)	1	€ 108,00	€ 108,00
Visit 1 Month 1 (± 10 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 2 Month 3 (± 4 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 3 Month 6 (± 4 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 4 Month 12 (± 4 days)	1	€ 385,00	€ 385,00
Visit 5-Vx Every 6 Months (Months 18-24-30-36-42) (± 4 days)	5	€ 385,00	€ 1.925,00
End Of Treatment Visit	1	€ 464,00	€ 464,00
Post-study treatment Follow Up Visit 1 Month after EoT (± 1 week)	1	€ 48,00	€ 48,00

Post-study treatment Follow Up Visit 1 Month after EoT ( $\pm$ 1 week)	1	€ 48,00	€ 48,00	TOTAL COST PER PATIENT			€ 4594,00
TOTAL COST PER PATIENT			€ 4594,00				

\* Le visite di screening e randomizzazione possono essere combinate in una sola visita, se tutti i test necessari per la valutazione dei criteri di inclusione sono disponibili e la randomizzazione e il dosaggio possono essere eseguiti in un solo giorno sarà rimborsato il costo completo visita di screening; In caso contrario, l'Azienda verrà rimborsato per uno Screening parziale e per la randomizzazione. L'Azienda verrà rimborsato solo per uno screening completo o per uno screening parziale e randomizzazione.

In aggiunta al compenso totale a paziente, Bayer, tramite CRO, rimborserà all'Azienda, dietro ricezione di una corretta e valida fattura, le seguenti procedure :

Per i pazienti Screening failure, cioè quei pazienti che hanno effettuato le procedure di screening ma non rispondono ai criteri di inclusione, verrà corrisposta la somma di Euro 439,00 + IVA se applicabile. Bayer pagherà 1 Screening Failure per ogni 4 pazienti randomizzati nello studio. Per gli scopi di questo studio, per valido Screening Failure si intende un soggetto che abbia firmato il modulo di Consenso Informato e termina lo studio, per qualsiasi motivo (ad esempio, al mancato rispetto dei criteri di inclusione) prima della randomizzazione.

Procedure condizionali (fatturabili)	Max Qty p/paziente	Costi in Euro
Serum Pregnancy Test	1	15,00
Unscheduled Visit	2	332,00
Early Termination Visit	1	400,00
Duplex Ultrasound*	2	174,00

\*If ultrasound sub-study will be performed at the site

\* The screening and randomization visits can be combined into one visit if all tests required for the assessment of all eligibility criteria are available and randomization and dosing can be performed on a single day the cost for Complete ScV visit will be provided; Otherwise the site will be reimbursed for a Partial Scv and RxV. Site will be reimbursed for a complete ScV only or Partial ScV and RxV.

In addition to the total fee per patient, Bayer, through CRO, will pay to the Center, after receiving a correct and valid invoice, the following procedures:

For the Screening failure patients, that is, patients who have gone through screening but did not meet the enrolment criteria, will be paid the sum of Euro 439,00 + VAT if applicable Bayer shall pay 1 SF for each 4 randomized patients. For the purpose of this study, a valid screen failure subject is defined as a subject who has signed informed consent and terminates the study for any reason (e.g., failure to satisfy the selection criteria) before randomization.

Conditional (Invoiced) Procedure	Max. Qty p/patient	Costs in Euro
Serum Pregnancy Test	1	15,00
Unscheduled Visit	2	332,00
Early Termination Visit	1	400,00
Duplex Ultrasound*	2	174,00

\*If ultrasound sub-study will be performed at the site

6.2 L' importo di cui sopra è comprensivo di:

6.2 The above sums include:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• costo dei prelievi per gli esami emato-biochimici e per gli esami strumentali previsti dal protocollo durante la fasi di trattamento e follow-up;</li> <li>• spese telefoniche di trasmissione dati e copertura delle quote di ammortamento dei beni durevoli utilizzati per la sperimentazione;</li> <li>• costi di archiviazione dei file della sperimentazione;</li> <li>• costi per attività di supporto alle audit/ispezioni come previsto al successivo art. 16;</li> <li>• costi per la partecipazione del personale del Centro alla riunione degli sperimentatori o in teleconferenze relative alla sperimentazione (escluse le spese di trasferta che si intendono a carico di Bayer).</li> <li>• costi per la distruzione del farmaco inutilizzato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cost of the samplings for the hematobiochemical and for the instrumental examinations established by the protocol during the steps of treatment and follow-up;</li> <li>• telephone costs for data transmission and coverage of the depreciation of durable goods employed for the trial;</li> <li>• costs of archiving of the trial files;</li> <li>• costs for support activities to the audits/inspections as established at the next Article 16;</li> <li>• costs for the participation of the Center Staff in the meeting of the investigators or in teleconferences about the trial (excluding the costs of transfer which are charged to Bayer).</li> <li>• costs for the destruction of unused medication</li> </ul>
<p>6.3 Qualora venissero arruolati più dei soggetti previsti all'articolo 5.2, resta inteso che Bayer riconoscerà per questi altri lo stesso corrispettivo di cui all'art. 6.1.</p>	<p>6.3 Whenever more than patients established in art 5.2 are enrolled, it is intended that Bayer will pay for these other patients the same sum as mentioned under Article 6.1.</p>
<p>6.4 Bayer si impegna a versare al Comitato Etico il corrispettivo per la valutazione del protocollo e documentazione allegata pari a Euro 3.500,00/ tremila e cinquecento e [+ IVA, se applicabile] tramite bonifico bancario alla Banca DELLE MARCHE S.P.A. - Agenzia 2 Intestato a COMITATO ETICO REGIONALE DELLE MARCHE (CERM).</p>	<p>6.4 Bayer undertakes to pay to the Ethics Committee the compensation for the evaluation of the protocol and documentation attached equal to Euro 3.500,00/ three thousand five hundred,00 [+ VAT if applicable ] with a bank remittance to Bank DELLE MARCHE S.P.A. - Agency 2 headed to COMITATO ETICO REGIONALE DELLE MARCHE (CERM).</p>
<p>6.5 Qualsiasi ulteriore costo o spesa non previsto dal presente contratto dovrà essere preventivamente approvato per</p>	<p>6.5 Any further costs or expenses not established by the present agreement should be previously approved in a</p>



iscritto da Bayer.	written form by Bayer.
<p>6.7 Bayer potrà sospendere i pagamenti delle fatture nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mancato rispetto da parte del Centro /Sperimentatore Principale del protocollo;</li> <li>• mancata fornitura a CRO dei giustificativi di spesa;</li> <li>• mancato rispetto da parte del Centro/Sperimentatore Principale delle obbligazioni previste dal presente contratto, con riserva di richiederne la risoluzione come indicato al successivo art. 14.</li> </ul> <p>Le fatture dovranno essere inoltrate, previa richiesta di emissione da parte di Bayer tramite CRO, con regolarità (su base trimestrale) e</p>	<p>6.7 Bayer could discontinue the payments of the invoices in the following cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• missing compliance with the protocol by the Center/Principal Investigator;</li> <li>• missing delivery to CRO of the vouchers of expenses;</li> <li>• missing compliance by the Center/Principal Investigator with the obligations established by the present agreement, with the reservation of requesting for its resolution, as mentioned in the next Article 14.</li> </ul> <p>The invoices should be sent, upon request from Bayer through CRO, on a regular basis (quarterly) and</p>
intestate a: Bayer Pharma AG Mullerstrasse 178. 13353, Berlin - GERMANY P.IVA tedesca n: 136.563.568	Headed to: Bayer Pharma AG Mullerstrasse 178. 13353, Berlin - GERMANY DE VAT no.: 136.563.568
<i>Il pagamento sarà effettuato a 45 giorni dal ricevimento di una valida e dettagliata fattura da parte di CRO mediante bonifico bancario sul conto corrente</i> ASUR Marche-AREA VASTA N.3-Macerata PARTITA IVA E CODICE FISCALE: 02175860424 Via Belvedere R. Sanzio n. 1,cap 62100,Macerata Banca. delle Marche S.P.A. IBAN IT 80E060 5502 6000 0000 0008 173 “ Sperimentazioni”	<i>The payment will be done at 45 days from the day of receipt by CRO of a correct and valid invoice by bank transfer to the account</i> ASUR Marche-AREA VASTA N.3- Macerata FISCAL CODE and VAT NUMBER: 02175860424 Via Belvedere R. Sanzio n. 1,cap 62100, Macerata Banca. delle Marche S.P.A. IBAN IT 80E060 5502 6000 0000 0008 173 “ Sperimentazioni”

DEL 6 LUG. 2016



<p>6.8 Bayer, qualora richiesto dalla normativa fiscale tedesca, applicherà sul corrispettivo dovuto la ritenuta d'acconto nella misura prevista dalla stessa normativa. Nel caso in cui la ritenuta d'aconto risultasse ridotta o annullata per effetto dell'applicazione della "Convenzione contro le Doppie Imposizioni" vigente, la ritenuta non verrà applicata o verrà applicata in misura ridotta solo se il Centro fornirà tempestivamente a Bayer la documentazione che certifichi che il pagamento non è soggetto a ritenuta o è soggetto a ritenuta in misura minima. Nel caso in cui, pur non operando la ritenuta d'aconto, Bayer fosse comunque tenuta, secondo quanto previsto dalla normativa fiscale tedesca, al suo versamento, il Centro collaborerà con Bayer al fine di fornire la documentazione necessaria per consentire a Bayer stessa di ottemperare a quanto previsto dalla normativa fiscale tedesca.</p>	<p>6.8 Bayer, if requested by the German tax law, shall be entitled to deduct and withhold from the amount payable the tax which Bayer is liable under any provisions of such tax law. If the withholding tax is reduced according to the regulations in the applicable "Double Tax Treaty", no deduction shall be made or a reduced amount shall be deducted only if Bayer is timely furnished with necessary documents by Center, certifying that the payment is exempt from tax or subject to a reduced tax rate. If Bayer missed to deduct withholding tax but is still required by the German tax law to pay withholding tax on account of Center to the German tax authorities, Center shall cooperate in order to provide Bayer with all the documents needed to allow Bayer to comply German tax law.</p>
<p>6.9 Bayer avrà il diritto in qualunque momento di richiedere al Centro, per alcune o tutte le fatture inviate, il dettaglio delle attività sostenute e la documentazione a supporto di eventuali audit finanziarie.</p>	<p>6.9 Bayer will have the right at any time of requesting to the Center, for some or all the invoices dispatched, the detailed list of the activities performed and the documentation to support any financial audits.</p>
<p>6.10 Con la firma del presente contratto il Centro prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore Principale, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto. Il Centro dichiara di essere a</p>	<p>6.10 Signing this agreement the Center agrees that Bayer or any of its affiliated companies may store, process and publish, as applicable, (1) the payments made by Bayer under this agreement and (2) any costs for accommodation, work related meals and travel of Principal Investigator, which Bayer has covered under this agreement. The Center declares that is aware that the above mentioned</p>

conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata.	payments/costs relating to Research and Development will be published in an anonymized way, i.e. on aggregated level.
<b>ART. 7 - DURATA</b>	<b>ARTICLE 7 – TERM</b>
7.1 Il presente contratto ha decorrenza dalla data della stipula fino al termine della sperimentazione prevista entro 15 Febbraio 2019 da tale data.	7.1 The present contract will start its effects from the date of execution and will be valid until the conclusion of the trial established within 15 February 2019 from such date of execution.
7.2 La conclusione della sperimentazione dovrà essere attestata da Bayer/CRO, e comunicata dalla stessa all'Autorità Competente e al Comitato Etico secondo i termini di legge.	7.2 The conclusion of the trial should be attested by Bayer and communicated by Bayer/CRO, itself to the Competent Authority and to the Ethics Committee according to the legal terms.
<b>ART. 8 - PROPRIETA' DEI RISULTATI /PROPRIETA' INTELLETTUALE</b>	<b>ARTICLE 8 – OWNERSHIP OF RESULTS / INTELLECTUAL PROPERTY</b>
8.1 Il promotore avrà la proprietà esclusiva di tutti i risultati, dati, scoperte, invenzioni, brevettabili o meno, che siano originati, concepiti, derivati, prodotti, scoperti, inventati o altrimenti effettuati dal Centro, dallo Sperimentatore Principale, dagli Sperimentatori e/o dallo Staff dello Studio in relazione all'esecuzione dello Studio (di seguito "Risultati").  In particolare, saranno di esclusiva proprietà del promotore le invenzioni che portino a miglioramenti o a nuovi impieghi, o a nuovi dosaggi o forme di dosaggio del Farmaco impiegato nello Studio e che siano in correlazione, o relative a, o provengano dall'esecuzione dello Studio, o che si verifichino durante lo Studio come specificato nel Protocollo, e si basino su o siano soggette a richieste di brevetto da parte del promotore, o a Informazioni Riservate.	8.1 The Sponsor shall own the exclusive rights to all results, data, findings, discoveries, inventions, whether patentable or not, that are originated, conceived, derived, produced, discovered, invented or otherwise made by Center, Principal Investigator, Investigators and/or Study Team Members in connection with the performance of the Study (hereinafter referred to as "Results").  In particular, inventions that are improvements to, or are new uses of, or are new dosages or dosage forms of the Study Drug and which are dependent on, or relate to, or arise from, the performance of the Study; or that occur during the term of the Study as specified in the Protocol, and are based upon or subject to the claims of Sponsor's patentable inventions, or Bayer's Confidential Information shall be the sole property of the Sponsor.
8.2 Qualsiasi documento sanitario e/o	8.2 Any medical records and/or original

<p>documentazione originale rimarrà di proprietà del Centro; tuttavia, al promotore sarà permesso accedervi secondo quanto stabilito nel presente contratto e quanto stabilito nelle autorizzazioni rilasciate dai partecipanti alla sperimentazione.</p>	<p>source documents shall remain the property of Center; however, the Sponsor shall be permitted to use such items in accordance to the terms of this Agreement and the trial subject's authorization.</p>
<p>8.3 Il Centro e lo Sperimentatore Principale si impegneranno a riferire prontamente al promotore tutti i Risultati brevettabili (d'ora in avanti "Invenzioni") emersi nel corso della sperimentazione.</p>	<p>8.3 Center and Principal Investigator shall ensure that all patentable Results (hereinafter called "Inventions"), arisen with the performance of the Study, will be notified to the Sponsor without delay.</p>
<p>8.4 Il promotore e ciascuna società affiliata del Gruppo Bayer potrà presentare richiesta di brevetto per le Invenzioni a proprio nome, o in nome di un terzo designato, a proprie spese, nominando l'autore (gli autori) dell'Invenzione nella domanda di brevetto. Il Centro firmerà e garantirà che i dipendenti del Centro e altre parti coinvolte dal Centro/Sperimentatore Principale nell'esecuzione dello Studio firmeranno tutti i documenti e che faranno tutto quanto il promotore ritenga necessario per chiedere e ottenere i brevetti per proteggere i diritti di proprietà di Bayer correlati all'attività di Studio.</p>	<p>8.4 Sponsor or any of its Affiliates is entitled to file a patent application for the Inventions under its own name, or in the name of a dedicated third party, and at its own expense, with the inventor(s) named in the patent application. Center shall execute - and shall ensure that any employees of Center and other parties involved by Center/Principal Investigator in connection with the performance of the Study executes - any and all documents and give all such testimony as Bayer deems necessary to apply for and obtain patents to protect Bayer's intellectual property interests arising out of the Study.</p>
<p>8.5 Come indicato nel modulo del consenso informato, Bayer e le società affiliate del Gruppo Bayer, e/o terzi da esse incaricate, potranno utilizzare, riprodurre e trasmettere immagini radiologiche/diagnostiche rese anonime, per una qualsiasi finalità e in qualsivoglia forma o mezzo, elettronico o meccanico, incluse fotocopie, registrazioni di qualsiasi genere e forma (ad esempio su CD-ROM), banche dati e internet. A tal fine, l'Ente e/o</p>	<p>8.5 As indicated in the informed consent form, Bayer and the affiliated companies of Bayer Group, and/or their entrusted third parties, may utilize, reproduce and transmit de-identified radiological/diagnostic images, for any purpose, in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, any recording (e.g. on CD-ROM), including data banks and the internet.</p>



<p>Lo Sperimentatore Principale riconoscono a Bayer il diritto incondizionato di accedere a tali immagini, garantendo che le stesse verranno ottenute con il consenso del paziente e che non conterranno informazioni che rendano il paziente identificabile.</p>	<p>To this aim, Center and/or Principal Investigator shall grant to Bayer the unconditional right to such images, ensuring that they will be obtained with the patient's consent and not contain any information through which the relevant patient could be identified.</p>
<p>8.6 Il Centro/Sperimentatore Principale potranno utilizzare i Risultati ottenuti presso il Centro solo per finalità di ricerca interna non commerciale e per scopi di insegnamento, nel rispetto degli obblighi di riservatezza e di pubblicazione previsti nel presente contratto.</p>	<p>8.6 Center/Principal Investigator can use the Results generated at the Center for internal non-commercial research and teaching purposes, subject to the terms on confidentiality and publication provided herein.</p>
<p>8.7 Il Centro/Sperimentatore Principale non sono autorizzati, sulla base del presente accordo, ad agire, o assumere obblighi, in nome e per conto del promotore, né ad usarne il nome, marchi o logo per scopo pubblicitario, senza il preventivo consenso scritto del promotore stesso.</p>	<p>8.7 Subject to the terms of the present agreement, the Center/Principal Investigator, is authorized neither to act or undertake obligations, on the name and on behalf the Sponsor, nor to use Sponsor's name, trademarks or logos for advertising purposes without the previous written consent of Sponsor itself.</p>
<p><b>ART. 9 - PUBBLICAZIONI</b></p>	<p><b>ARTICLE 9 - PUBLICATIONS</b></p>
<p>9.1 Il promotore riconosce allo Sperimentatore Principale la facoltà di pubblicare i risultati per scopi scientifici e di insegnamento dopo la conclusione della sperimentazione, purché in forma anonima e nel rispetto dell'obbligo di riservatezza di cui al successivo art. 12.</p>	<p>9.1 Sponsor acknowledges to the Principal Investigator the right of publishing the results for scientific and teaching purposes after the conclusion of the trial, on condition that they are in anonymous form and in compliance with the obligation of confidentiality, as mentioned in Article 12.</p>
<p>9.2 Lo Sperimentatore Principale si impegna quindi a sottoporre a Bayer/promotore l'eventuale pubblicazione e ad ottenerne il preventivo consenso scritto, consenso che non sarà irragionevolmente negato, inviando una bozza o un abstract almeno 60 gg prima della prevista</p>	<p>9.2 Therefore, the Principal Investigator undertakes to submit to Bayer/Sponsor any publication and to obtain its previous written consent, which will be not unreasonably denied, by sending one draft or an abstract at least 60 days before the expected publication. In case of a discrepancy of</p>

DATA - 6 LUG. 2016



pubblicazione. In caso di una differenza di opinioni fra Bayer/promotore e lo Sperimentatore Principale, il contenuto della pubblicazione verrà discusso per trovare una soluzione che soddisfi entrambe le parti.	opinions between Bayer/Sponsor and the Investigator, the content of the publication will be discussed in order to find a solution which satisfies both parties.
9.3 In caso di una sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore Principale/Centro si impegna a non presentare né pubblicare i risultati fino a quando la sperimentazione multicentrica non sarà stata completamente conclusa. Se una pubblicazione dei risultati della sperimentazione multicentrica non venisse effettuata entro 18 mesi dalla conclusione della stessa, lo Sperimentatore Principale/Centro potrà comunque presentare o pubblicare tali risultati.	9.3 In case of a multicenter trial, the Principal Investigator/Center undertakes to present or publish the results only after the conclusion of the multicenter trial. If the results of the multicenter trial are not published within 18 months from its conclusion, then the Principal Investigator/Center could present or publish such results.
9.4 Qualora Bayer/promotore ritenesse che la pubblicazione pregiudicasse la brevettazione di un'Invenzione, Bayer/promotore potrà richiedere un ragionevole differimento della pubblicazione al fine di permetterle di completare la domanda di brevetto.	9.4 If the Publication could in Bayer/Sponsor's view have an adverse effect on the ability to obtain patent protection for any Invention, Bayer/Sponsor may request a delay of the Publication for a reasonable period of time in order to permit the filing of the patent application.
9.5 Il Centro e lo Sperimentatore Principale dovranno inserire in ogni pubblicazione la frase che i Risultati sono stati ottenuti con la collaborazione di Bayer/promotore; essi dovranno anche adeguatamente rendere noto le loro partecipazioni allo Studio.	9.5 Center and Principal Investigator shall include a statement in any Publication that the Results were obtained with Bayer/Sponsor's support; they shall also adequately inform about their involvement in the Study.
9.6 Il Centro dovrà garantire il rispetto da parte di tutto lo Staff dello Studio degli stessi obblighi e requisiti per le pubblicazioni previsti in questo articolo 9.	9.6 Center shall impose the same obligations and requirements for publication as set forth in this article 9 on all Study Team Members.
9.7 Gli obblighi disciplinati nel presente articolo perdureranno anche per i 10	9.7 The obligations set forth in this Article shall survive for a period of

anni successivi la conclusione o la risoluzione del presente contratto.	ten (10) years upon early termination or expiration of this Agreement.
9.8 Bayer/promotore potrà pubblicare in internet le informazioni relative allo Studio e ai suoi Risultati, ad esempio sul sito www.ClinicalTrials.gov o altri siti di registrazione istituzionale e su siti internet di società del Gruppo Bayer.	9.8 Bayer/Sponsor may post information on the Study and on the Results on the Internet, e.g. on www.ClinicalTrials.gov or any other sites of registry posting and on Bayer's company website.
9.9 Il nome di Bayer/promotore non potrà essere utilizzato in alcun materiale pubblicitario o di qualsivoglia genere senza la previa autorizzazione scritta di Bayer/promotore.	9.9 The name of Bayer/Sponsor shall not be used in any advertising or other material of Contract Partners without Bayer/Sponsor's prior written authorisation.
<b>ART. 10 - GARANZIE/ RESPONSABILITÀ</b>	<b>ARTICLE 10 - WARRANTIES/ RESPONSIBILITIES</b>
10.1 Il Centro è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione secondo il protocollo e il presente contratto.	10.1 Center is responsible for the trial performance according to the protocol and the present agreement.
10.2 Il Centro terrà Bayer e CRO manlevate e indenni da eventuali richieste di danni imputabili al Centro stesso e ai propri dipendenti, fatto salvo quanto previsto al successivo art. 11.	10.2 Center will leave Bayer and CRO harmless and safe from any claim request due to the Center itself and its employees, with the exception of what is provided in the following Article 11.
10.3 Bayer solleva lo Sperimentatore Principale/Centro dalla responsabilità derivante dalla progettazione o dalla produzione del farmaco di Studio, dalla vendita e dall'uso del farmaco di Studio dopo la sperimentazione e/o da eventuali richieste di danni da parte dei pazienti partecipanti alla sperimentazione che siano direttamente attribuibili al farmaco stesso e/o imputabili a Bayer stessa.	10.3 Bayer releases the Principal Investigator/Center from any responsibility arising from the planning or manufacturing of the Study drug, from the sale and use of the study drug after the trial and/or any claim's request concerning the drug itself and/or to Bayer itself by the subjects participating to the trial.
10.4 Ciascuna parte notificherà all'altra eventuali richieste di indennizzo ricevute e relative alla sperimentazione.	10.4 Each party will inform the other party of any possible received damages' request concerning the trial.
10.5 Bayer si accollerà eventuali spese mediche per il trattamento di reazioni avverse che derivino dall'uso del farmaco in studio in conformità con il	10.5 Bayer will pay for any medical costs for the management of adverse reactions resulting from the use of the study drug in conformity with the

protocollo nella misura non coperta dall'assicurazione di cui al successivo art. 11, fatta salva la possibilità di dimostrare che il soggetto in sperimentazione abbia causato o abbia contribuito a causare il danno.	protocol, if not covered by the insurance, as mentioned under the following Article 11, unless the evidence that the subject participating to the trial has caused himself or contributed to cause such a damage.
<b>ART. 11 - ASSICURAZIONE</b>	<b>ARTICLE 11 – INSURANCE</b>
11.1 Bayer dichiara di avere provveduto, ai sensi dell'art. 3 f) del D.Lgs. 24 giugno 2003 n. 211, e sue successive modifiche e integrazioni, alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti che partecipano alla sperimentazione, derivanti dall'attività di sperimentazione stessa. L'assicurazione copre la responsabilità civile ai sensi di legge di Bayer, dello Sperimentatore Principale, degli Sperimentatori, dello Staff di Studio e del Centro. Il certificato assicurativo è stato presentato al Comitato Etico, conformemente a quanto previsto dall'art. 1.1 del D.M. 14 luglio 2009.	11.1 Bayer declares of having arranged for insurance coverage, according to article 3 f) of Italian Legislative decree no. 211 of June 24th, 2003, and further amendments and additions. Such an insurance covers the possible damages resulting from the trial itself suffered by the subjects participating to the trial. The insurance establishes a coverage for civil liability of Bayer, of the Principal Investigator, Investigators, Study Team Members and the Center. The insurance certificate has been submitted to the Ethics Committee, according to the article 1.1 of Italian Ministerial Decree of July 14th, 2009.
11.2 Il Centro dichiara di non avere copertura assicurativa per la responsabilità civile relativa all'attività dei propri dipendenti in quanto risponde di detta attività mediante la c.d. "gestione diretta" ..	11.2 Center in turn declares to not have insurance coverage for civil liability about the activity of its own employees as it responds to that activity by so-called "Direct management".
<b>ART. 12 - RISERVATEZZA</b>	<b>ARTICLE 12 - CONFIDENTIALITY</b>
12.1 Il Centro non rivelerà eventuali informazioni di proprietà di Bayer/promotore/CRO né utilizzerà le informazioni di proprietà della stessa o derivabili dal protocollo o del Dossier dello Sperimentatore o da altri documenti riguardanti la sperimentazione oggetto di questo contratto (qui di seguito chiamate	12.1 The Center will not disclose any information of property of Bayer/Sponsor/CRO nor will use the information of property of the same or resulting from the protocol or from the Investigator's Dossier or from other documents concerning the trial subject of this agreement (hereinafter named Confidential Information) for a

Informazioni Riservate) per scopo diverso dall'esecuzione della sperimentazione.	purpose different from the trial performance.
12.2 Le Informazioni Riservate possono essere rivelate solo a coloro che devono conoscerle per l'esecuzione della sperimentazione; le Informazioni Riservate non saranno rivelate a Terzi senza previo accordo di riservatezza, che riporti termini e condizioni analoghi a quelli contenuti nel presente contratto. Tutte le informazioni di Bayer/promotore trasmesse, anche tramite CRO, allo Sperimentatore Principale/Centro devono essere considerate come Informazioni Riservate. Preferibilmente esse vengono fornite in forma scritta, ma, se la rivelazione è verbale, a vista o in altra forma (ad es. visitando una sede di Bayer), allora le informazioni potranno essere riassunte per iscritto entro 30 giorni dalla rivelazione ed una copia contrassegnata con "riservato" deve essere fornita alla parte ricevente.	12.2 Confidential Information may be revealed only to those who should know them for the trial performance; Confidential Information will be not revealed to third parties without a previous secrecy agreement mentioning the terms and conditions similar to those contained in the present agreement. All the information of Bayer/Sponsor transmitted also through the CRO to the Principal Investigator/Center should be considered as Confidential Information. Preferably they are supplied in written form; however, if the disclosure is verbal, on sight or in other form (e.g. visiting a site of Bayer), then the information could be summarized in a written form within 30 days after the disclosure and one copy marked with "confidential" should be given to the receiving party.
12.3 Le Informazioni Riservate non comprenderanno eventuali informazioni che: <ul style="list-style-type: none"> <li>• al momento della rivelazione erano di pubblico dominio;</li> <li>• dopo la rivelazione, siano diventate di pubblico dominio senza colpa del Centro/Sperimentatore;</li> <li>• erano note in precedenza al Centro/Sperimentatore come evidenziato da documenti scritti;</li> <li>• vengano rivelate al Centro/Sperimentatore da un terzo che abbia il diritto di rivelarle e che non sia sottoposto ad un obbligo di riservatezza nei confronti di Bayer/promotore;</li> <li>• Bayer/promotore ne abbia permesso la rivelazione.</li> </ul>	12.3 Confidential Information will not include any information which: <ul style="list-style-type: none"> <li>• At the time of disclosure was of public domain;</li> <li>• After disclosure, has become of public domain without fault of the Center/Investigator;</li> <li>• was previously known to the Center/Investigator, as shown by the written documents ;</li> <li>• is disclosed to the Center/Investigator by a third party who has the right of disclosing it and who is not subject to an obligation of confidentiality versus Bayer/Sponsor;</li> <li>• Bayer/Sponsor has allowed its disclosure.</li> </ul>

12.4 Gli obblighi di riservatezza resteranno in vigore per 10 anni dalla conclusione della sperimentazione.	12.4 The obligations of confidentiality will remain in force for 10 years after the conclusion of the trial.
12.5 Le Informazioni Riservate verranno restituite o distrutte su richiesta da parte di Bayer/promotore che ha rivelato le stesse.	12.5 Confidential Information will be given back or destroyed upon request of Bayer/Sponsor which has revealed it.
12.6 Eventuali precedenti accordi fra Bayer/promotore e il Centro/Sperimentatore Principale riguardanti le Informazioni Riservate sono sostituiti dal presente contratto.	12.6 Any previous agreements between Bayer/Sponsor and the Center/Principal Investigator concerning the Confidential Information are replaced by the present agreement.
<b>ART. 13 - PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI</b>	<b>ARTICLE 13 - PERSONAL DATA PROTECTION</b>
13.1 Il promotore e CRO si impegnano a trattare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori necessari per l'esecuzione del presente contratto, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. In particolare, il promotore e CRO potranno comunicare i dati personali dello Sperimentatore Principale e dei collaboratori di quest'ultimo alle proprie società controllanti, controllate e collegate, alle autorità regolatorie e ad eventuali terzi esclusivamente per finalità connesse allo svolgimento della sperimentazione. Il trasferimento dei dati potrà avvenire, oltre che nell'Unione Europea, verso Paesi terzi ed in particolare verso gli Stati Uniti d'America.	13.1 Sponsor and CRO undertake to protect the personal data of the Principal Investigator and his co-workers, as they are necessary for the execution of the present agreement according to the in force rules of personal data protection.  In particular, Sponsor and CRO could communicate the personal data of Principal Investigator and his co-workers to its controlling and controlled companies and subsidiaries, to the regulatory Authorities and to any third party exclusively related for the purposes to the trial performance.  Such personal Data may be transferred, besides the European Union, to third Countries, in particular to the United States of America.
13.2 Il Centro e il promotore tratteranno i dati personali dei soggetti partecipanti alla sperimentazione in qualità di autonomi Titolari ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/2003, ciascuno per la parte di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme di Buona Pratica Clinica esclusivamente in funzione della realizzazione della sperimentazione e a	13.2 The Center and the Sponsor will process the personal data of the subjects participating to the trial in quality of self-standing Data Controller according to and for the effects of the Italian Legislative Decree no. 196/2003, each party within the respective competence area and in compliance with the responsibilities provided in the Good

fini di farmacovigilanza.	Clinical Practice rules exclusively for purposes connected to the performance of the trial and for pharmacovigilance purposes.
13.3 Il Centro e il promotore designeranno quali Responsabili del trattamento ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 29 del D. Lgs. 196/2003, rispettivamente lo Sperimentatore Principale e la CRO, quest'ultima per le attività ad essa delegate. Lo Sperimentatore Principale provvederà a nominare i propri collaboratori Incaricati del trattamento.	13.3 Center and Sponsor will appoint Data Processor, according to and for the effects of the art. 29 of the Italian Legislative Decree no. 196/2003, the Principal Investigator and the CRO respectively, the latter for its delegated activities. Principal Investigator will appoint his co-workers as Data processors.
13.4 L'informativa ai soggetti partecipanti alla sperimentazione conterrà l'indicazione dei Titolari e dei Responsabili del trattamento, per la parte di competenza e responsabilità di ciascuno.	13.4 The patient information sheet will contain the indication of the Data Controllers and of the Data Processors, within the competence and responsibility of each party.
13.5 Nel trattamento dei dati personali dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, il promotore, la CRO e il Centro si danno reciprocamente atto di avere implementato le misure minime di sicurezza previste dal D. Lgs. 196/2003 e si impegnano ad attenersi alla normativa vigente ed alle Linee-Guida del Garante privacy per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008.	13.5 In their activity of personal data protection of the subjects participating to the trial, Sponsor, CRO and Center give reciprocally notice of having implemented the minimum safety measures provided by the Italian Legislative Decree no. 196/2003 and they undertakes to fully comply with the in force rules and guidelines issued by the Authority for the personal data protection in Clinical Trials on Medicinal Products on 24 July 2008.
<b>ART. 14 - RISOLUZIONE E RECESSO</b>	<b>ARTICLE 14 – PRIOR TERMINATION / RESOLUTION</b>
14.1 Ciascuna delle parti potrà risolvere il presente contratto, anche prima della scadenza, previa comunicazione scritta a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento, con un preavviso di almeno 30 giorni, qualora l'altra parte non adempia agli obblighi previsti dal presente contratto. La parte	14.1 Each party could resolve the present agreement, even before its natural expiry, after written communication with registered letter with an advance notice of at least 30 days, whenever the other party does not meet the obligations established by the present agreement. The defaulter could offer a

<p>inadempiente potrà offrire di porre rimedio all'inadempimento entro 15 giorni dalla data della comunicazione. Decorso inutilmente detto termine, il contratto si intenderà risolto.</p>	<p>remedy to the default within 15 days from the date of communication. If this term has elapsed with no result, the contract will be terminated.</p>
<p>14.2 Qualora il Centro non fosse in grado di iniziare la fase di reclutamento entro il primo mese dall'attivazione del Centro stesso, Bayer avrà il diritto, dandone comunicazione scritta al Centro, di (a) diminuire con effetto immediato il numero dei pazienti da reclutare; (b) estendere il termine di reclutamento; o (c) risolvere il presente contratto con effetto immediato.</p>	<p>14.2 If Center will not be able to start recruitment within the first month of the Center activation, Bayer has the right by giving written notice to the Center to (a) decrease the number of trial subjects to be recruited with immediate effect; or to (b) extend the term of recruitment; or to (c) immediately terminate this Agreement.</p>
<p>14.3 Inoltre, l'eventuale raggiungimento del numero globale richiesto dei partecipanti allo Studio come da protocollo, comporterà l'interruzione anticipata dell'arruolamento da parte del Centro, qualunque sia il numero di soggetti arruolati.</p>	<p>14.3 Furthermore, any achievement of the requested overall number of trial subjects for the Study, as defined in the Protocol, will involve the earlier interruption of the recruiting by the Center, unrespecting of the number of patients enrolled.</p>
<p>14.4 Il presente contratto si risolverà di diritto automaticamente, ai sensi dell'articolo 1456 del codice civile italiano, nelle seguenti ipotesi:</p>	<p>14.4 This Agreement shall terminate automatically, as per art. 1456 Italian civil code, whereas:</p>
<p>14.4.1 se siano state negate o revocate le autorizzazioni regolatorie e di legge necessarie per la conduzione dello Studio, dalla data di tale negazione o revoca.</p>	<p>14.4.1 any regulatory or legal authorization necessary for the conduct of the Study is (i) finally rejected or (ii) withdrawn at the date of receipt of such final rejection or withdrawal.</p>
<p>14.4.2 se Bayer non approvi il nominativo del nuovo Sperimentatore Principale nell'ipotesi dell'articolo 17.1.</p>	<p>14.4.2 Bayer does not approve a new Principal Investigator pursuant to Section 17.1.</p>
<p>14.4.3 se vi sia un inadempimento, anche parziale, delle obbligazioni di cui agli articoli: 12 – riservatezza.</p>	<p>14.4.3 Violations of any of these agreement clauses (even partially): 12 – confidentiality.</p>
<p>14.5 Al ricevimento della comunicazione di risoluzione secondo i termini di questo contratto, il Centro e/o lo Sperimentatore Principale dovrà</p>	<p>14.5 Immediately upon receipt of a notice of termination under any termination right set forth in this Agreement, Center and/or Principal Investigator</p>



<p>immediatamente: (i) terminare l'attività di reclutamento e arruolamento dei soggetti allo Studio, (ii) terminare le procedure per quanto possibile, sui soggetti già arruolati e (iii) astenersi, ove possibile, dal sostenere costi e spese aggiuntivi.</p>	<p>shall (i) cease recruiting and enrolling trial subjects into the Study, (ii) cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the Study and (iii) refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible.</p>
<p>14.6 Nei casi di risoluzione o di chiusura del Centro, tutti i materiali inerenti la sperimentazione (tranne la documentazione che deve restare conservata presso il Centro stesso) dovranno essere restituiti a CRO. CRO, inoltre, informerà tempestivamente il Comitato Etico della chiusura anticipata della sperimentazione.</p>	<p>14.6 In these cases of agreement resolution or Center closure, all the materials concerning the trial (save the documentation which should remain in the Center) should be returned to CRO. Moreover, CRO will inform timely the Ethical Committee of the earlier termination of the trial.</p>
<p>14.7 Bayer si riserva inoltre la facoltà di recedere dal presente contratto in qualsiasi momento ritenga necessario interrompere la sperimentazione.</p>	<p>14.7 Furthermore, Bayer reserves the right to resolve the present agreement at any time it deems it necessary to terminate the trial.</p>
<p>14.8 Nei casi di risoluzione o recesso, il Centro avrà, comunque, diritto ai corrispettivi di cui all'art. 6, in proporzione all'attività svolta sino al momento della comunicazione di risoluzione o recesso, obbligandosi nel contempo a restituire le somme eventualmente anticipate per attività non svolte ed il farmaco fornito per la sperimentazione.</p>	<p>14.8 In cases of resolution or termination of the agreement, the Center will have the right of receiving the compensations as under Article 6, in proportion to the activity carried out until the communication of resolution or termination of the agreement. At the same time, the Center will have to reimburse Bayer with the sums already paid (if any) for activities not performed yet and the drug supplied for the trial.</p>
<p><b>ART. 15 - SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI (AEs)</b></p>	<p><b>ARTICLE 15 – REPORTING OF ADVERSE EVENTS (AEs)</b></p>
<p>15.1 Tutti gli eventi avversi che dovessero verificarsi nel corso della sperimentazione dovranno essere segnalati dal Centro a Bayer, come richiesto dal protocollo, riportandoli sull'apposita pagina della Cartella Raccolta Dati (CRF). In caso di evento</p>	<p>15.1 All the adverse events which occur during the trial should be reported by the Center to Bayer, as requested by the protocol, and recorded on the suitable page of the Clinical Record Form (CRF). In case of a “serious” adverse event, considered to be</p>

<p>avverso "serio", sia esso considerato correlato o meno al farmaco/i in sperimentazione, la segnalazione deve essere comunicata entro 24 ore dall'avvenuta conoscenza dello Sperimentatore Principale direttamente al Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza, e al Monitor di CRO mediante l'invio della relativa modulistica, debitamente compilata, al seguente numero: +44.1628.540028</p>	<p>correlated or less to the study drug/s, the report should be communicated, within 24 hours after the Principal Investigator has been informed, directly to the Responsible of the Pharmacovigilance Service and to the Monitor of the CRO by sending the relevant forms, duly filled, to the following number: +44.1628.540028</p>
<p>15.2 Per quanto riguarda la Farmacovigilanza, verranno applicate le disposizioni contenute nel Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, ed eventuali successive modifiche.</p>	<p>15.2 Concerning the Pharmacovigilance, all regulations contained in the Italian Legislative Decree no. 211 of June 24<sup>th</sup>, 2003, and its following amendments, will be applied.</p>
<p>15.3 Il Centro si impegna altresì ad informare prontamente Bayer/CRO di qualsiasi nuova informazione o dato raccolto in riferimento al farmaco in sperimentazione.</p>	<p>15.3 The Center undertakes to inform promptly Bayer/CRO of any new data and/or information related to the study drug.</p>
<p><b>ART. 16 - ISPEZIONI E AUDIT</b></p>	<p><b>ARTICLE 16 - INSPECTIONS AND AUDITS</b></p>
<p>16.1 La sperimentazione oggetto del presente contratto potrà essere oggetto di ispezione da parte delle competenti Autorità e di "audit" interni da parte di Bayer e di CRO in qualsiasi momento.</p>	<p>16.1 The trial of the present agreement could be inspected at any time by competent Authorities and in-house "audits" by Bayer and CRO.</p>
<p>16.2 A tal fine il Centro si impegna a mantenere costantemente aggiornati tutti i dati relativi alla sperimentazione ed al farmaco impiegato. L'Auditor, l'Ispettore così come il Monitor, avranno diritto ad accedere direttamente a tutti i documenti sorgente, come da G.C.P.</p>	<p>16.2 To this purpose, the Center engages to keep constantly updated all the data concerning the trial and the drug employed. The Auditor, Inspector and Monitor will have the right to have a direct access to all the source documents as from G.C.P.</p>
<p>16.3 Bayer/CRO si riserva il diritto di ispezionare i dati del Centro, qualsiasi altra documentazione e la sede relativa allo Studio in ogni momento per tutta la durata e/o successivamente il termine</p>	<p>16.3 Bayer/CRO retains the right to audit Center's records, any and all other documentation and the facility relating to the Study at any time during and/or following the Study. Such audit will</p>

<p>dello Studio. Tale ispezione verrà preannunciata per iscritto con un tempo ragionevole da parte di Bayer/CRO. Il Centro si impegna a prestare collaborazione a Bayer/CRO o ai Monitor incaricati per l'espletamento delle loro attività in accordo a quanto stabilito dal protocollo e si impegna a intraprendere tutte le misure idonee richieste da Bayer/CRO per risolvere tutte le eventuali criticità rilevate durante l'audit.</p>	<p>require reasonable prior written notice by Bayer/CRO. Center shall assist Bayer/CRO or the designated monitors in the performance of their tasks pursuant to the Protocol and take any and all reasonable actions requested by Bayer/CRO to cure deficiencies noted during an audit.</p>
<p>16.4 Inoltre, il Centro dovrà, per tutta la durata dello Studio e/o successivamente, permettere e collaborare ad ogni ispezione di autorità competenti. Il Centro informerà Bayer/CRO dell'ispezione e della motivazione non appena ne abbia notizia. Il Centro permetterà a Bayer/CRO di presenziare a ogni ispezione e si impegna a rivedere e condividere con Bayer/CRO le eventuali risposte alle domande degli ispettori.</p>	<p>16.4 Furthermore, Center shall, during and after the Study, allow and support any inspections of responsible authorities. Center shall inform Bayer/CRO about any such inspection and the intent to conduct such inspection upon gaining knowledge thereof. Center will allow Bayer/CRO to be present at any inspection by authorities or similar institutions. Prior to responding to the findings of any such inspection, if any, Center shall review and discuss such response with Bayer/CRO.</p>
<b>ART. 17 - VARIE</b>	<b>ARTICLE 17 – MISCELLANEA</b>
<p>17.1 Il Centro si impegna a non cedere il presente contratto a Terzi ed in caso di necessità di sostituzione dello Sperimentatore Principale ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.</p>	<p>17.1 The Center undertakes not to transfer the present agreement to third parties. In case of need of substitution of the Principal Investigator, it undertakes to obtain the previous written consent of Bayer on the person indicated as new Principal Investigator.</p>
<p>17.2 Bayer potrà cedere il presente contratto ad altra Società del Gruppo Bayer o a Terzi solo nel caso di operazioni societarie che comportino la cessione del settore d'attività di cui questo contratto è parte ai sensi di legge.</p>	<p>17.2 Bayer may be entitled to transfer this agreement to another Company of Bayer's Group or to a Third Party only in case of extraordinary companies' operations, that might require the transfer of the business branch whose this agreement is belonging to, as per law reasons.</p>
<p>17.3 Qualsiasi decisione da parte del Centro di</p>	<p>17.3 Any subcontracting of any of Center's</p>

<p>dare in subappalto servizi oggetto del presente contratto a terzi necessita del previo consenso scritto di Bayer, permesso che verrà concesso a sola discrezione di Bayer. Il Centro in caso di subappalto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) dovrà stipulare un accordo scritto con il subappaltatore contenente gli stessi termini e obbligazioni previsti nel presente contratto in capo al Centro;</li> <li>(ii) sarà ritenuto responsabile per ogni violazione commessa da parte del terzo subappaltatore e rimarrà responsabile in solido per la corretta conduzione dello Studio.</li> </ul>	<p>obligations under this Agreement to a third party requires a prior written permission by Bayer, the granting of which shall be within Bayer's sole discretion. Center shall in case of subcontracting</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) be responsible to enter into a written agreement with the subcontractor containing terms and obligations of the Center that are similar to the terms of this Agreement;</li> <li>(ii) be liable for any breach thereof by such third party and remain fully responsible for the performance of the Study.</li> </ul>
<p>17.4 Il presente contatto è concluso previa trattativa tra le parti e pertanto nessuna clausola in esso contenuta può considerarsi onerosa o vessatoria ai sensi dell'art. 1341 e 1342 del Codice Civile.</p>	<p>17.4 This agreement is concluded after negotiation between the parties. Therefore, no clause contained herein may be considered as onerous or unconscionable clause as per Article 1341 and 1342 of the Italian Civil Code.</p>
<p>17.5 Le modifiche e le integrazioni al presente contratto non avranno validità se non in forma scritta e se non sottoscritte da entrambe le parti.</p>	<p>17.5 Amendments and additions to this agreement shall be valid only in a written form and undersigned by both parties.</p>
<p>17.6 La stipula del presente contratto non vincola le parti ad alcuna relazione o rapporto precedente o futuro tra le stesse, né ad alcuna decisione che il Centro può o potrebbe adottare relativamente a Bayer o a suoi prodotti.</p>	<p>17.6 The conclusion of this Agreement is not conditioned on any pre-existing or future business relationship between Bayer and the Center. It is also not conditioned on any business or other decision the Center has made or will make relating to Bayer or Bayer products.</p>
<p><b>ART. 18 – LEGGE APPLICABILE e FORO COMPETENTE</b></p>	<p><b>ARTICLE 18 – APPLICABLE LAW and COMPETENT COURT</b></p>
<p>18.1 Il presente contratto è regolato dalla legge italiana.</p>	<p>18.1 This Agreement is subject to Italian Law.</p>
<p>18.2 Per ogni eventuale controversia relativa alla interpretazione o alla esecuzione del presente contratto, le parti riconoscono l'esclusiva competenza del Foro di Macerata.</p>	<p>18.2 For any controversy about the interpretation or execution of this agreement, the parties acknowledge the exclusive competence of the Court of Macerata.</p>

Per Bayer Pharma AG  
Represented by CRO  
Dr. Mauro Germinario  
CRO legally authorized representative and Country Head

firma Mauro Germinario  
Mauro, li 14/06/2016

Per ASUR Marche Area Vasta n.3- Macerata  
Dott.Alessandro Maccioni

Direttore Area Vasta n. 3 firma \_\_\_\_\_

Macerata,li \_\_\_\_\_

Dr. Roberto Catalini  
Sperimentatore principale

firma \_\_\_\_\_

Macerata,li \_\_\_\_\_

COMUNICAZIONI:	COMMUNICATION:
<u>Per comunicazioni al Centro:</u> per comunicazioni amministrative,gestionali e relative al contratto: Pec: areavasta3.asur@emarche.it all'attenzione della dott.ssa Adriana Carradorini Dirigente U.O.C. supporto Affari Legali, Contenzioso e Assicurativo- Area Vasta n.3 Largo Belvedere R. Sanzio n. 1, 62100, Macerata tel: 0733/2572772 fax: 0733/2572710 email :adriana.carradorini@sanita.marche.it	<u>For communications at the Center:</u> for administrative communications, management, and related to the contract: - Pec: areavasta3.asur@emarche.it all'attenzione della dott.ssa Adriana Carradorini Dirigente U.O.C. supporto Affari Legali, Contenzioso e Assicurativo- Area Vasta n.3 Largo Belvedere R. Sanzio n. 1, 62100, Macerata tel: 0733/2572772 fax: 0733/2572710 email :adriana.carradorini@sanita.marche.it
<u>per comunicazioni di carattere scientifico:</u> Dr. Roberto Catalini Sperimentatore Principale Dirigente U.O. Medicina Ospedale di Macerata via S.Lucia n. 2, 62100, Macerata tel: 335 6528742 email : <a href="mailto:roberto.catalini@gmail.com">roberto.catalini@gmail.com</a>	<u>For scientific communication:</u> Dr. Roberto Catalini Sperimentatore Principale Dirigente U.O. Medicina Ospedale di Macerata via S.Lucia n. 2, 62100, Macerata tel: 335 6528742 email : <a href="mailto:roberto.catalini@gmail.com">roberto.catalini@gmail.com</a>
<u>Per comunicazioni al Promotore:</u> Covance Clinical and Periapproval Services Ltd Filiale Italiana c/o Regus Business Centre Via Luca Gaurico, 9/11 00143 Roma, Italy Tel: +39 06 54 83 2097 Fax: +39 06 54 83 4004	<u>For communication to the Sponsor:</u> Covance Clinical and Periapproval Services Ltd Filiale Italiana c/o Regus Business Centre Via Luca Gaurico, 9/11 00143 Rome, Italy Tel: +39 06 54 83 2097 Fax: +39 06 54 83 4004

