

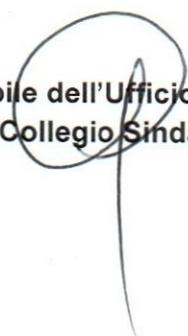


AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. **S25**

del **14-05-2021**

Stipula della convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Neurologia e l'Institut Dr Scharte IDS per la conduzione di un studio dal titolo: **"STUDIO OSSERVAZIONALE - PAN-EUROPEO SULL'EFFICACIA DI FREMANEZUMAB NEI PAZIENTI CON EMICRANIA CRONICA O EPISODICA NEL MONDO REALE: PEARL** - Sperimentatore: Prof. F. Brighina

<p style="text-align: center;"><b>DIREZIONE GENERALE</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi e Collegio Sindacale</b></p> 	<p style="text-align: center;"><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 style="text-align: center;"><b>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</b></p>
---	---

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, 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 Responsabile dell'Unità proponente:**

Il Commissario Straordinario  
Ing. Alessandro Caltagirone  
Ai sensi del D.A. n.599 dell'01 luglio 2020  
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 n. 229/99  
del Direttore Amministrativo dott. Santo Naselli  
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante  
Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 525 del 14-05-2021

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- 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;
- ISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il Verbale n.3/2021del Comitato Etico Palermo 31.03.2021 di approvazione dello studio dal titolo: "**STUDIO OSSERVAZIONALE - PAN-EUROPEO SULL'EFFICACIA DI FREMANEZUMAB NEI PAZIENTI CON EMICRANIA CRONICA O EPISODICA NEL MONDO REALE: PEARL** - Sperimentatore: Prof. F. Brighina

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo così come prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n. 517/93 e dal D.Lvo 229/99;

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



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione della convenzione stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Neurologia e l'Institut Dr Scharte IDS per la conduzione di un studio dal titolo: **"STUDIO OSSERVAZIONALE - PAN-EUROPEO SULL'EFFICACIA DI FREMANEZUMAB NEI PAZIENTI CON EMICRANIA CRONICA O EPISODICA NEL MONDO REALE: PEARL** - Sperimentatore: Prof. F. Brighina -

Di prendere atto che lo sperimentatore, ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

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

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

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

Il Direttore Amministrativo



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Dott. Santo Naselli

Il Commissario Straordinario  
Ing. Alessandro Caltagirone

Segretario Verbalizzante

**PUBBLICAZIONE**

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 16-05-2021 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da \_\_\_\_\_

**Il Funzionario Responsabile**

Notificata al Collegio Sindacale il \_\_\_\_\_

**DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO**

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

**ESECUTIVA**

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

**IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA**

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

**Il Funzionario Responsabile**

**ESTREMI RISCONTRO TUTORIO**

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data \_\_\_\_\_ prot. n. \_\_\_\_\_

**SI ATTESTA**

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal \_\_\_\_\_

**Il Funzionario Responsabile**

<p>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI "Studio osservazionale Pan-Europeo sull'efficacia di fremanezumab nei pazienti con emicrania cronica o episodica nel mondo-reale: studio PEARL "</p> <p>TRA</p> <p>AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (d'ora innanzi denominata "Ente"), con sede legale in Via del Vespro, 129, 90127 Palermo, C.F. e P. IVA n 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Alessandro Caltagirone, in qualità di Commissario Straordinario,</p> <p>E</p> <p>Institut Dr. Schauerte (IDS), con sede legale in Finkenstr, 7, 80333 Monaco (Germania), C.F. n. 143/563/410338 e P.IVA n. DE276523625, in persona del Legale Rappresentante, Dr. Wulfram Schauerte in qualità di Amministratore Delegato, (d'ora innanzi denominato/a "CRO"), che agisce in nome e per conto/in nome proprio e per conto di/nell'interesse di Teva Pharmaceuticals Europe B.V. (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea delega/mandato/procura conferita in data 11 Dicembre 2019.</p> <p>di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"</p> <p>Premesso che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: " Studio osservazionale Pan-Europeo sull'efficacia di fremanezumab nei pazienti con emicrania cronica o episodica nel mondo-reale: studio PEARL " (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo del 23-09-2019 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), presso l'Ente, sotto la responsabilità del Prof. Brighina Filippo , in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso l'Unità Operativa Interdipartimentale di Neurofisiopatologia dell'A. Ospedaliera-Universitaria Policlinico (AOUP) "Paolo Giaccone" di Palermo (di seguito "Centro di sperimentazione");</li> </ul>	<p>CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS "Pan-European prospective observational study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine in the Real-World: PEARL study"</p> <p>BETWEEN</p> <p>AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (hereinafter the "Entity"), headquartered in Via del Vespro, 129, 90127 Palermo, tax code and VAT no. 05841790826, through its Legal Representative Ing. Alessandro Caltagirone, in the capacity of <i>Extraordinary Commissioner (indicate whether Director General, CEO, Extraordinary Commissioner, etc.)</i>,</p> <p>AND</p> <p>Institut Dr. Schauerte (IDS), headquartered in Finkenstr, 7, 80333 Munich (Germany), tax code 143/563/410338 and VAT no. DE276523625, through its Legal Representative, Dr. Wulfram Schauerte as CEO, (hereinafter the "CRO"), acting in the name and on behalf of/in the interests of Teva Pharmaceuticals Europe B.V. (hereinafter the "Sponsor"), by virtue of the authority/mandate/power of attorney granted on 11-Dec-2019</p> <p>hereinafter individually/collectively "the Party/the Parties"</p> <p>Whereas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "Pan-European prospective observational study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine in the Real-World: PEARL study" (the "Trial"), relating to the Protocol of -23-09-2019 as eventually amended, duly approved (the "Protocol"), at the Entity, under the responsibility of Prof. Brighina Filippo, as the Scientific Director of the trial covered by this Agreement (the "Principal Investigator"), at the Interdepartmental Operational Unit of Neurophysiopathology (the "Trial Centre");</li> </ul>
---	--

- il Promotore/ individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Pinar Kokturk. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;
- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l'assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;
- Medical Trials Analysis Italy srl, con sede legale in via Walter Tobagi, 6 – 20143 Milano, è stata delegata dalla CRO a notificare ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), lo svolgimento della Sperimentazione;
- ai sensi delle Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci datate 20 marzo 2008, al punto 10, in data 13 Gennaio 2021, la CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico IRCCS San Matteo, Pavia, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia, e in data 24 Febbraio 2021\_ il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

**Art. 1 - Premesse**

1.1 Le premesse, il Protocollo e il Riepilogo delle caratteristiche del Prodotto Ajovy®, anche se non

- the Sponsor/ has appointed Dr. Pinar Kokturk as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity;
- the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the trial and is a suitable facility for the trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;
- the Investigator and the healthcare staff playing any part in the Trial under the supervision of the Investigator (the "Co-investigators") are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements and have no conflict of interest with the Sponsor as required by the current regulations;
- except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial on its own facilities;
- the Entity has the equipment necessary to execute the Trial in accordance with the Protocol;
- Medical Trials Analysis Italy srl, with registered office in Via Walter Tobagi, 6- 20143 Milan, was delegated by CRO to notify the Trial to AIFA ("the Competent Authority")
- pursuant to the Guidelines for the classification and conduct of observational studies dated 20 March 2008, in point 10, on 13<sup>th</sup> January 2021, the CRO obtained the Single Opinion in favour of the execution of the Trial from the Ethics Committee IRCCS San Matteo, Pavia, Coordinating Ethics Committee for the Trial in Italy, on 24<sup>th</sup> February 2021 and the competent Ethics Committee expressed its opinion in favour of the conduct of the Trial by accepting the favourable Single Opinion mentioned above;

Now therefore, in consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:

**Art. 1 – Recitals**

1.1 The recitals, the Protocol and the Ajovy® Summary of Product Characteristics (SmPC) –

materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

#### Art. 2 - Oggetto

2.1 La CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di studi non interventistici ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 L'Ente prevede di includere indicativamente n. 10 pazienti entro il primo trimestre 2022 (la data stimata). Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da coinvolgere presso il centro sperimentale dell'Ente, dovrà essere preventivamente concordato tra le Parti e inoltrato al Comitato Etico come emendamento sostanziale. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto, ove le condizioni economiche per paziente pattuite nello stesso si applichino a tutti i pazienti aggiuntivi.

2.6 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "trial master file") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la

even if not physically attached – and all the annexes including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.

#### Art. 2 – Subject of the agreement

2.1 The CRO hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.

2.2 The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws applicable to non-interventional studies and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.

2.3 The Trial shall also be conducted in accordance with the principles of the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Helsinki Declaration, the 2008 Istanbul Declaration, the current rules of good clinical practice, and in accordance with the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.

2.4 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.

2.5 The Entity expects to include, provisionally, 10 patients by Q1 2022 *estimated date*. The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Entity's investigation centre must be agreed in writing in advance between the Parties, and sent to the Ethics Committee as a substantial amendment. Any increase in the caseload made in accordance with the above conditions does not require the stipulation of an addendum to this Agreement if the financial conditions per patient, as agreed herein, apply to all the additional patients.

2.6 The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the "Trial Master File") for the period of time specified in the applicable laws. The Entity agrees, as of the date of this Agreement, to keep the documentation for a period of twenty-five years. The Sponsor is obligated to inform the Centre

<p>documentazione per un periodo di venticinque anni. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.</p> <p>2.7 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27011 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.</p> <p>2.8 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.</p> <p>Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori</p> <p>3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale</p>	<p>of the expiry of the mandatory conservation period. At the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period.</p> <p>2.7 The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of digitalisation (or dematerialisation) to conserve the documentation. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) No. 679/2016, the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said Regulation (EU) No. 679/2016 and shall carry out any security checks as required by ISO 27011 as amended to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.</p> <p>2.8 The Sponsor, the Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and by the Competent Authority.</p> <p>Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators</p> <p>3.1 The Principal Investigator shall be supported in the execution of the Trial by the healthcare and non-healthcare personnel and by any contractors engaged by the Entity, as appointed by the Entity and operating under its responsibility for all aspects pertaining to this Trial, who are qualified to conduct the Trial, and who have previously received adequate training as provided for in the applicable laws, by the Sponsor/CRO and who have declared their willingness to take part in the Trial (the Co-investigators). Without affecting the foregoing, the definition of "Investigators" does not include any medical or non-medical personnel who perform proprietary institutional activities in the context of</p>
---	--

<p>medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).</p> <p>3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di studi non interventistici.</p> <p>3.3 Il presente rapporto intercorre tra CRO e l'Ente. La CRO è estranea a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevata da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.</p> <p>3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.</p> <p>3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale. Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.</p> <p>3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di studi non interventistici, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE)</p>	<p>the Trial (for example hospital pharmacists who prepare the trial drugs).</p> <p>3.2 The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on non-interventional studies.</p> <p>3.3 This Agreement is made between the CRO and the Entity. The CRO is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator and the Co-investigators, and is thus indemnified in respect of any claim that the personnel of the Entity involved in the study may make in relation to the Trial.</p> <p>3.4 In relation to the Trial, the Principal Investigator and the Co-investigators may not receive any direct or indirect compensation from the Sponsor/CRO, nor have any contact or dealings with the Sponsor/CRO or relations of any kind that are not of a technical or scientific nature.</p> <p>3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the CRO in writing and indicate the name of a replacement. The named replacement must be approved by the Sponsor/CRO and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that they will accept the terms and conditions of this Agreement and that they will agree to respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Sponsor shall carry out the necessary trial activities. If the Sponsor/CRO does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor/CRO may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.</p> <p>3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative in accordance with the current laws on non-interventional studies, and also in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the Italian enacting laws (legislative decree 196</p>
---	--

2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D.Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D.Lgs. n. 101 del 10 Agosto 2018).

Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art.9.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente (entro 24 ore) al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio situazioni particolari, come indicate nel protocollo) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve fornire tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (eCase Report Forms - eCRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere tempestivamente le richieste di chiarimento (queries) generate dal Promotore/CRO.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit promossi da Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in

of 30 June 2003 as amended by legislative decree 101 of 10 August 2018).

Consent shall also be provided for the processing of personal data in accordance with the current Italian and EC laws on data protection as amended, and as outlined in Article 9 below.

3.7 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor/CRO and to the Ethics Committee in relation to the progress of the Trial and shall promptly (within 24 hours) inform the Sponsor/CRO of any serious adverse events, subject to any other obligations to report to the Ethics Committee in accordance with current regulations, plus any other clinical information that is relevant to the study and indicated in the Protocol (e.g: special situations as specified in the protocol) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.

3.8 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Trial in accordance with the highest standards of diligence.

3.8.1 The Principal Investigator shall deliver all of the electronic Case Report Forms (eCRF), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case they shall be delivered promptly in accordance with the GCP, by the date indicated in the trial Protocol.

3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor/CRO in a timely manner.

3.8.3 To verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities, including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.

<p>materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.</p> <p>3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione. Il diritto del Promotore di effettuare audit presso il centro sperimentale persiste anche al termine dell'Accordo.</p> <p>3.9 preso atto della valutazione favorevole della struttura competente verrà gratuitamente fornito l'accesso a EDC system__ClinDoc®</p> <p>3.10 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.</p> <p>3.11 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p> <p>Art. 4- Corrispettivo</p> <p>4.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 1.770,00 per paziente e (complessivi € 17.700,00+ per n. 10 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).</p> <p>4.2 La CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti. Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, e in presenza delle relative eCRF debitamente compilate e</p>	<p>3.8.4 The Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing at the Trial Centre by the Sponsor/CRO and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial. The Sponsor's right to visit the Study Site and to perform such audits will survive expiration, termination of this Agreement.</p> <p>3.9 after receipt of the favourable opinion of the competent facility, access to the EDC system__ClinDoc® will be provided.</p> <p>3.10 The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection or audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorise the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the audit or inspection.</p> <p>3.11 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.</p> <p>Art. 4 – Remuneration</p> <p>4.1 The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose documentation has been completed according to the Protocol and for whom the related eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Trial and the costs to cover all the related activities, is €1.770,00 per patient (a total of € 17.700,00 for 10 patients) as specified in more detail in the Budget annexed (Annex A, Part 1).</p> <p>4.2 The CRO will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties. The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget (Annex A), on the basis of the number of patients enrolled during the period, , and in the presence of the duly <i>completed</i> eCRF duly</p>
--	---

ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.

4.3 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di studi non-interventistici. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

4.4 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

4.5 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language).

Essendo la CRO società estera, la fattura dovrà essere inviata alla CRO tramite posta elettronica all'indirizzo [support@pearlstudy.eu](mailto:support@pearlstudy.eu)

Per CRO: contatto amministrativo: (nome e indirizzo email)

Isabel Schauerte, [support@pearlstudy.eu](mailto:support@pearlstudy.eu)

Per Ente: contatto amministrativo

Nome: Sig. Massimiliano Di Lorenzo

indirizzo

email:

[massimiliano.dilorenzo@policlinico.pa.it](mailto:massimiliano.dilorenzo@policlinico.pa.it)

4.6 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute

compiled and validated by the Sponsor/CRO based on the activities carried out.

4.3 The Entity will not receive any remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to non-interventional studies. The Entity will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor/CRO, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under the terms of this Agreement, if not agreed with the Sponsor.

4.4 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the Sponsor/CRO may supplement this Agreement by authorising the appropriate increase to the attached Budget.

4.5 In accordance with the 2018 Budget Act (paragraph 909) requiring mandatory e-invoicing for sales of goods and services among private individuals, the Entity shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format.

Since the CRO is a foreign company, the invoice must be sent to the CRO via [support@pearlstudy.eu](mailto:support@pearlstudy.eu)

Administrative contact for CRO: (name and email address)

Isabel Schauerte, [support@pearlstudy.eu](mailto:support@pearlstudy.eu)

Administrative contact for Entity

name: Sig. Massimiliano Di Lorenzo

email

address:

[massimiliano.dilorenzo@policlinico.pa.it](mailto:massimiliano.dilorenzo@policlinico.pa.it)

4.6 The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for

<p>includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.</p> <p>Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.</p> <p>Art. 5 - Durata, Recesso e Risoluzione</p> <p>5.1. Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data didecorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.</p> <p>Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.</p> <p>5.2. L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/CRO con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvenza della CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti della CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;</li> <li>- cessione di tutti o di parte dei beni della CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.</li> </ul> <p>Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte della CRO della comunicazione di cui sopra.</p> <p>5.3. La CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione. In caso di recesso del CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, la CRO corrisponderà all'Ente</p>	<p>the activities performed or costs incurred by including the Patients in the Trial, which the Sponsor/CRO is obligated to pay for.</p> <p>The costs relating to items not listed in Annex A will not be reimbursed.</p> <p>Art. 5- Duration, termination and cancellation</p> <p>5.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("Effective Date") and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.</p> <p>Notwithstanding the foregoing, this Agreement will produce its effects following the release of formal authorization by the Competent Authority.</p> <p>5.2 The Entity may terminate this Agreement in writing with notice of 30 days, sent to the Sponsor/CRO by registered post or certified email, in the following cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvency of the CRO, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the CRO. If the situation indicated above relates to the CRO, the Sponsor is obligated to take over from the CRO and to continue the activities, unless the intervention of another CRO – approved by the Entity – is obtained to replace the insolvent CRO;</li> <li>- the sale of all or part of the assets of the CRO to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors.</li> </ul> <p>The notice will take effect from the time when the CRO receives the above communication.</p> <p>5.3. The CRO, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time for justifiable reasons by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication. The termination by the CRO will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the CRO will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial (<i>where</i></p>
---	---

tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (ove applicabile, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

5.4. Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, la CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

5.5. Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

5.6. Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte. Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

5.7. In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire alla CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

#### Art. 6- Copertura assicurativa

6.1 Le Parti riconoscono che, trattandosi di studio osservazionale, ai sensi della Determinazione AIFA del 20/03/2008, non è necessario stipulare specifica

*applicable*, including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time.

In the case of early termination, the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.

5.4. Either Party to this Agreement may interrupt the Trial at any time with immediate effect if it has a valid, documentable reason to consider that its continuation could pose an unacceptable risk to patients' health and safety. If the Trial is interrupted, the CRO will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.

5.5. It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.

5.6. This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its principal obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.

The provisions of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.

5.7. If this Agreement is terminated for reasons not due to breach of contract by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the expenses incurred in relation to the Trial prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services in proportion to the activities completed up until the time of termination. The Entity shall repay the CRO any amounts already paid in relation to activities that were not completed.

#### Art. 6- Insurance cover

6.1. The Parties acknowledge that, being an observational study, pursuant to the AIFA Determination of 20/03/2008, it is not necessary to

<p>polizza assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti, la cui copertura è garantita, ai sensi della L.R. n. 28 del 26/10/2011, dal Fondo speciale di autoassicurazione del programma di gestione diretta del rischio nell'ambito della normale pratica clinica.</p> <p>Le parti convengono che lo studio non è interventistico e come tale presenta un rischio minimo per i pazienti che partecipano allo studio; pertanto, le lesioni correlate allo studio non sono né previste né compensate dal Promotore.</p> <p>L'Ente è e rimarrà responsabile per eventuali danni, reclami, azioni o spese (incluse le spese legali) derivanti o connessi a negligenza, omissione o colpa da parte dell'Ente, dello Sperimentatore o di qualsiasi membro dello Staff del centro sperimentale e di ogni responsabilità, danno, perdita, reclamo o spese, inclusi i costi del tribunale e le ragionevoli spese legali risultanti o derivanti da o in relazione a qualsiasi pretesa di terzi, azioni o procedimenti relativi a qualsiasi: i) mancata osservanza da parte dell'Ente, dello Sperimentatore o di qualsiasi membro dello Staff clinico di leggi, regolamenti e linee guida statali o locali applicabili o a conformità a pratiche cliniche ragionevoli e prudenti, comprese le Buone Pratiche Cliniche applicabili al presente studio; (ii) atto o omissione illeciti o negligenti da parte dell'Ente, dello Sperimentatore e dello Staff clinico; (iii) errore da parte dell'Ente, dello Sperimentatore e dello Staff clinico, nell'applicare il Protocollo o altre relative informazioni fornite alle persone risarcite dal centro sperimentale.</p> <p>Art. 7 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati</p> <p>7.1. Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.</p> <p>7.2. Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.</p> <p>7.3. Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 9, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore. Il Promotore non disporrà della cartella clinica dei pazienti.</p>	<p>stipulate a specific insurance policy for civil liability towards patients, whose coverage is guaranteed, pursuant to L.R. n. 28 of 26/10/2011, by the special self-insurance fund of the direct risk management program in the context of normal clinical practice.</p> <p>The Parties agree that the Study is non-interventional and as such presents minimal risk to patients participating in the Study; therefore, Study related injuries are neither anticipated nor compensated by Sponsor.</p> <p>The Entity is and shall remain liable for any harm, claims, actions or expenses (including legal expenses) resulting from or connected to the negligence, omission or fault on the part of the Institution, Investigator or any Study Site Team Participants, and any and all liabilities, damages, losses, claims, or expenses, including court costs and reasonable attorneys' fees resulting from or arising out of or in connection with any third party claims, actions or proceedings relating to any i) Institution's, Investigator's or any Study Site team Participant's failure to follow any applicable, state or local laws, regulations, and guidelines, or to conform to reasonable and prudent clinical practices, including Good Clinical Practices as applicable to this Study; (ii) Institution, Investigator and their respective personnel wrongful or negligent acts or omissions (iii) Institution, Investigator and their respective personnel failure to follow the Protocol or other information provided to Site Indemnitees.</p> <p>Art. 7- Final report, ownership and use of results</p> <p>7.1 The Sponsor will publish the results of the Study even if the results are negative.</p> <p>7.2 The sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Trial to the Principal Investigator and Ethics Committee by the legal deadline.</p> <p>7.3 All the data deriving from the execution of the Trial and in pursuit of its objectives, processed in accordance with Article9, and the results of the Trial, is the exclusive property of the Sponsor. Sponsor shall not own patient medical records.</p> <p>If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal</p>
--	---

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

7.4. Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (background knowledge) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (sideground knowledge).

7.5. Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

#### Art. 8 Segretezza e Diffusione dei dati

8.1. Con la sottoscrizione del presente Contratto, l'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa. Tutte le Informazioni riservate fornite dal Promotore allo Sperimentatore in relazione allo studio PEARL sono ritenute confidenziali per non meno di dieci (10) anni, per quanto possibile, dalla data dell'ultima divulgazione da parte dello Sponsor di informazioni riservate.

Il Promotore/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto alla CRO noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

Investigator shall provide all the assistance and documentary support necessary for that purpose.

7.4 The Parties acknowledge that each will remain the owners of the industrial and intellectual property rights to their background knowledge and to the knowledge developed or obtained during the Trial, regardless and independently of the conduct of the Trial and its objectives (sideground knowledge).

7.5 The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.

#### Art. 8- Secrecy and dissemination of data

8.1 By signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and trial materials provided to the Sponsor/CRO and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

All Sponsor Confidential Information provided to the Investigator in connection with the PEARL Study is held in confidence for no less than ten (10) years, to the extent practicable, from the last date of disclosure of Sponsor Confidential Information.

The Sponsor/CRO also represents and warrants as follows:

(i) the Commercial Secrets of the Sponsor have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the CRO – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(ii) Therefore, the Sponsor/CRO shall indemnify the Entity in respect of any legal actions, complaints,

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

L'Entità non deve, e deve garantire che i rispettivi dipendenti e personale non partecipino a interviste o altri contatti con i media, inclusi ma non limitati a giornali, radio, televisione e Internet, relativi allo Studio, il farmaco in Studio, Invenzioni o i risultati dello Studio senza il previo consenso scritto del Promotore, diverso da quanto consentito ai sensi delle seguenti Sezioni del presente articolo.

8.2. Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.

claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

In turn, by signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and trial materials provided to the Entity, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code, and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to its own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

The Entity also represents and warrants as follows:

(i) the Commercial Secrets of the Entity have been acquired, used and disclosed legally and there are not - as far as is known to the Entity - any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(ii) Therefore, the Entity shall indemnify the Sponsor in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

The Entity shall not, and shall ensure that their respective employees and personnel do not, engage in interviews or other contacts with the media, including but not limited to newspapers, radio, television and the Internet, related to the Study, the Study Drug, Inventions, or the results of the Study without the prior written consent of Sponsor, other than as allowed pursuant to Sections of this article.

8.2 The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial and to adequately disclose the results of the Trial to the patients taking part and to the patients' representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor/CRO is required to publish the results of the Trial even if negative, as soon as they become available from all the participating Centres and any case no more than 12 months after conclusion of the Trial.

Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

8.3. Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione.

Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

8.4. Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

8.5. Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 120 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

(In caso di sperimentazione multicentrica) Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 18 mesi dalla conclusione della

results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.

8.3 To ensure that the data processing is correct and accurate, the Principal Investigator will send the Sponsor a copy of the document to be presented or published, at least 60 days before it is presented or published. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript within which to suggest amendments to the Principal Investigator. If issues arise in relation to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patents or the protection of intellectual property, the Sponsor will review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator shall agree to carry out the amendments suggested by the Sponsor, or to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, but only if necessary to protect the confidentiality of the personal data and information and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.

8.4 The Sponsor acknowledge that they do not have the right to request the deletion of the information contained in the document and may not modify its contents, except where such requests and amendments are necessary for the purposes of scientific validity, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.

8.5 The Sponsor/CRO may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 120 days. (*For multi-centre trials*) The Principal Investigator may not publish the data of his or her own Centre until such time as all the results of the Trial have been published in full or for at least 18 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.

Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 18 mesi (secondo la normativa vigente almeno dodici mesi) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

#### Art. 9- Protezione dei dati personali

9.1. Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Indagine clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

9.2. I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

9.3. L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.

La CRO Institut Dr. Schauerte si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell'art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità di Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

9.4. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione e loro stakeholders; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del

If a publication containing the results of a multi-centre trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 18 months (*at least twelve months under the current regulations*) from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this Article.

#### Art. 9- Data protection

9.1 In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the clinical Trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016, and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the "Data Protection Laws").

9.2 The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.

9.3. The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 17 of the GDPR.

The CRO Institut Dr. Schauerte is the Data Processor for the purposes of Article 28 GDPR in reference to the ownership of Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

9.4. For the purposes of the Trial, personal data relating to the following categories of data subject will be processed: persons taking part in the trial and their stakeholders; persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: the data referred to in article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, sexual preferences and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be

RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.

9.5. Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

9.6. Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

9.7. Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.

9.8. Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

9.9. Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR.

9.5. The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU that do not offer the same level of data protection as is guaranteed in Europe. In such a case Sponsor is responsible for taking all the measures necessary to guarantee an adequate level of data protection.

9.6. The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in place to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.

9.7. The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 of the Code.

9.8. Where required, the Principal Investigator shall provide clear, complete information to all patients before the Trial starts (also before the preliminary phases or screening) to all patients, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, all patients must be informed that the national and international authorities and the Ethics Committee may, in connection with the monitoring, checking and control of the trial, have access to the related documentation and also to the original healthcare records of the patient, and that the data may also be accessed by the monitors and auditors in connection with their respective duties.

9.9. After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.

9.10. Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt.33 e 34 del RGPD.

#### Art. 10- Modifiche

10.1. Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

10.2. Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

#### Art. 11 - Disciplina anti-corruzione

11.1. L'Ente e il Promotore/la CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

11.2. Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

11.3. Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato un piano per la prevenzione della corruzione.

Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web (<https://www.tevapharm.com/our-company/compliance-and-integrity/>)

9.10. If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without affecting the Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.

#### Art. 10 - Amendments

10.1. This Agreement and its annexes/addendums together with the Protocol, which form an integral part hereof, constitute the entire agreement between the Parties.

10.2. This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in an addendum to this Agreement and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.

#### Art. 11- Anti-corruption provisions

11.1. The Entity and the Sponsor/CRO will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.

11.2. The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, that it covers the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian law as mentioned above, and will collaborate with the Sponsor's personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.

11.3. For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted an Anti-corruption Plan.

The Sponsor declares that it has adopted its own code of ethics which can be viewed at the webpage <https://www.tevapharm.com/our-company/compliance-and-integrity/>

11.4. L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

11.5. La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

11.6. La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

#### Art. 12- Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

12.1. Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

12.2. In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente alla CRO tale cambio di denominazione.

#### Art. 13 - Oneri fiscali

13.1. Il presente Contratto viene sottoscritto con firma manoscritta, in tre copie. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

13.2. Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali

11.4. The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.

11.5. The CRO and the Sponsor may disclose the terms of this Agreement or any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.

11.6. The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.

#### Art. 12- Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting

12.1. 14.1 This Agreement is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Agreement to any third party without the prior consent of the other Party.

Each Party will allow the other Party to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to an affiliated company or to a third party, on condition that the transferee accepts all the terms and conditions herein. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.

12.2. In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall be necessary. However the Entity is required to duly inform the Sponsor/CRO of its change of name.

#### Art. 13- Fiscal obligations

13.1. This Agreement is signed wet ink, in three copies. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.

13.2. Pursuant to Article 7B of Italian Presidential Decree 633/1972 and its subsequent modifications, the contractual services will be invoiced without

saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.

Art. 14 Legge regolatrice e Foro competente

14.1. La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

14.2. Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro di Palermo, luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale

Art. 15 Invalidità

15.1. Se una disposizione del presente Accordo o una disposizione successiva inclusa nel presente Accordo dovesse essere o diventare nulla nel suo insieme o in parte, o se dovesse emergere un divario nel presente Accordo, ciò non pregiudica la validità delle restanti disposizioni. È esplicita intenzione delle Parti mantenere la validità delle restanti disposizioni in ogni caso. Invece della disposizione nulla o nulla, o al fine di colmare il divario, si ritiene che tale regolamentazione valida e praticabile sia concordata con effetto a partire dal fatto che in termini legali ed economici si avvicinino a ciò che le Parti intendevano o avrebbero inteso in conformità con lo scopo del presente Accordo se avessero considerato il punto al momento della conclusione del presente Accordo. Se la nullità di una disposizione è dovuta a un grado di prestazione o tempistica (periodo o scadenza) stabilita in questa disposizione, la disposizione è considerata concordata con un grado legalmente ammissibile che si avvicini al grado originale.

Monaco, li 22/Apr/2021  
Per la CRO  
Rappresentante legale  
Dott. Wulfram Schauerte  
Firma



VAT, as the local establishment requirement does not apply.

Art. 14 – Governing law and forum

14.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.

14.2. The court in Palermo, place of execution of this Agreement, shall have sole jurisdiction in respect of any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, subject to the Parties' undertaking to attempt an extrajudicial conciliation before referring the matter to the court.

Art. 15 Severability

15.1. Should a provision of this Agreement or a later provision included in this Agreement be or become null and void as a whole or in part, or should a gap in this Agreement become evident, this does not affect the validity of the remaining provisions. It is the express intention of the Parties to maintain the validity of the remaining provisions at all events. Instead of the null and void provision, or in order to fill the gap, such valid and practicable regulation is deemed to be agreed with effect ex tunc that in legal and economic terms comes closest to what the Parties intended or would have intended in accordance with the purpose of this Agreement if they had considered the point at the time of conclusion of this Agreement. If the nullity of a provision is due to a degree of performance or time (period or deadline) laid down in this provision, then the provision is deemed to be agreed with a legally permissible degree that comes closest to the original degree.

Munich, 22/Apr/2021  
For the CRO  
CEO  
Dr. Wulfram Schauerte  
Signature



PSIENZO, li  
16/05/2021

Per l'Ente  
Il Direttore Generale  
Dott. Alessandro Caltagirone

Firma



Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile

Monaco, li 22/Apr/2021  
Per CRO  
L' Amministratore Delegato  
Dott. Wulfram Schauerte  
Firma



PSIENZO, li  
16/05/2021

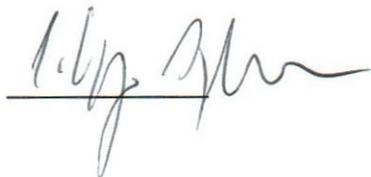
Per l'Ente  
Il Direttore Generale  
Dott. Alessandro Caltagirone

Firma



PSIENZO, li 16/05/2021

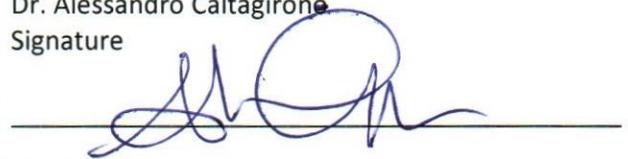
Per accettazione  
Lo Sperimentatore Principale  
Prof. Filippo Brighina  
Firma



PSIENZO,  
16/05/2021

For the Entity  
Director-General

Dr. Alessandro Caltagirone  
Signature



The Parties confirm that every part of this Agreement has been accepted and therefore the provisions of Article 1341 of the Italian Civil Code will not apply.

Munich, 22/Apr/2021  
For the CRO  
CEO  
Dr. Wulfram Schauerte  
Signature



PSIENZO,  
16/05/2021

For the Entity  
Director-General  
Dr. Alessandro Caltagirone

Signature



PSIENZO, li 16/05/2021

For Acceptance  
Principal Investigator  
Prof. Filippo Brighina  
Signature



ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA  
CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo, Studio osservazionale Pan-Europeo sull'efficacia di fremanezumab nei pazienti con emicrania cronica o episodica nel mondo-reale: studio PEARL

- Fase dello studio (se applicabile), 4

- Codice Protocollo, Versione e data, TV48125-MH-40146

- Promotore (denominazione, indirizzo, nominativo referente, recapiti telefonici, indirizzo e-mail), Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Piet Heinkade 107, Amsterdam, Noord-Holland, Netherlands, Pinar Kokturk (Sr. Medical Director Therapeutic Areas), Pinar.Kokturk@Tevaeu.com, Tel.: +31-6-15291508

- CRO (se applicabile) (denominazione, indirizzo, nominativo referente, recapiti telefonici, indirizzo e-mail) Institut Dr. Schauerte, Finkenstr, 7, 80333 Monaco (Germania), Isabel Schauerte, [Isabel.schauerte@dr-schauerte.de](mailto:Isabel.schauerte@dr-schauerte.de), Tel.: +49 0 89 641 804 - 27

- Sperimentatore Principale (Indicare nominativo, struttura di appartenenza, indirizzo e contatti telefonico e e-mail) Prof. Brighina Filippo, Unità Operativa Interdipartimentale di Neurofisiopatologia, email [filippo.brighina@unipa.it](mailto:filippo.brighina@unipa.it)

- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro (specificare se l'arruolamento è di tipo competitivo) 850 pazienti a livello internazionale, 320 pazienti in Italia, 10 presso il centro

- Durata dello studio: 4 anni

A2. Oneri e compensi

ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT

Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.

A1. Reference information for the Trial

- Title of Protocol, Pan-European prospective observational study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine in the Real-World: PEARL study

- Study phase (if applicable), 4

- Protocol code, version and date, TV48125-MH-40146

- Sponsor (name, address, name of contact, telephone numbers, email address),

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Piet Heinkade 107, Amsterdam, Noord-Holland, Netherlands, Pinar Kokturk (Sr. Medical Director Therapeutic Areas), Pinar.Kokturk@Tevaeu.com, Tel.: +31-6-15291508

- CRO (if applicable) (name, address, name of contact, telephone numbers, email address) Institut Dr. Schauerte, Finkenstr, 7, 80333 Munich (Germany), Isabel Schauerte, [Isabel.schauerte@dr-schauerte.de](mailto:Isabel.schauerte@dr-schauerte.de), Tel.: +49 0 89 641 804 - 27

- Principal Investigator (insert name, centre, address and telephone and email contacts) Prof. Brighina Filippo, the Interdepartmental Operational Unit of Neurophysiopathology, email [filippo.brighina@unipa.it](mailto:filippo.brighina@unipa.it)

- Number of patients expected at international, national and centre level (state whether or not the enrolment is competitive) 850 patients at international level, 320 patients at national level, 10 at centre level

- Duration of study: 4 years

A2. Costs and payments

<p>Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 1.770,00. La remunerazione si basa sulle tariffe orarie del valore equo di mercato.</li> <li>- Compenso per il Centro sperimentale, per la partecipazione dello Staff della sperimentazione a training effettuati presso il centro, o telefonicamente, o on-line, incluso la compilazione del test, se richiesto: <sup>1)</sup> € 425,00 una tantum</li> <li>- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale): <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Informazioni sul paziente, ottenendo il consenso del paziente: € 80,00 per ogni paziente incluso nello studio.</li> <li>b) Documentazione della visita baseline: € 300,00, per ogni paziente incluso nello studio.</li> <li>c) Documentazione dei dati sulle 8 visite di follow up: € 110,00 per ogni documentata visita di follow up, per ogni paziente incluso nello Studio</li> <li>d) Documentazione sull'ultima visita di chiusura di ogni paziente: € 110,00 per ogni paziente incluso nello studio.</li> <li>e) Gestione delle query: € 400,00 una volta per ciascun paziente incluso nello Studio</li> </ul> </li> </ul> <p>– I compensi sopra menzionati verranno liquidati solo se la documentazione sarà corretta e completa.</p> <p>– Tutti i compensi saranno dovuti dopo che l'attività sarà svolta per intero, per esempio, dopo che il training sarà stato completato e il certificato di training firmato, e la CRO avrà completato e verificato la correttezza e la completezza dei moduli di documentazione elettronica, rispettivamente.</p> <p>– Tutte le richieste dell'Ente verso la CRO saranno liquidate dai compensi sopra indicati. Altre spese, come le spese vive non saranno rimborsate. Nessuno compenso oltre quello qui indicato sarà pagato all'Ente.</p> <p>– La completa e corretta documentazione di cui alla parte 1 dovrà essere fornita alla CRO durante la conduzione dello Studio e/o immediatamente dopo il suo termine presso il centro sperimentale. Nessun compenso sarà pagato per la documentazione che giungerà più di 12 mesi dopo il termine dello Studio presso il centro sperimentale.</p>	<p>Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gross payment per patient included in the study: € 1.770,00. The remuneration is based on Fair Market Value hourly rates.</li> <li>– Payment per trial Centre, for site staff participating in on-site, telephone, or online study training will be compensated with € 425,00 once per site, including filling in a test, if required</li> <li>– Interim financial phases (if the patients do not complete the trial procedure): <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patient information, obtaining patient consent: € 80,00 once for each patient included into the study;</li> <li>b) Documentation of baseline visit: € 300,00 once for each patient included into the study;</li> <li>c) Documentation of the data for up to eight follow-up visits: € 110,00 for each documented follow-up visit per patient included into the study;</li> <li>d) Documentation of the last visit (individual end of observation): € 110,00 once for each patient included into the study;</li> <li>e) Query Handling: € 400,00 once for each patient included into the study</li> </ul> </li> </ul> <p>– The abovementioned compensation will only be paid if the documentation is correct and complete.</p> <p>– All compensation shall only become due after the service has been rendered in full, i.e. after the training has been completed and the training certificate signed and the CRO has completed and checked the electronic documentation forms for correctness and completeness, respectively.</p> <p>– All claims of the Entity against the CRO shall be settled by the compensation enumerated above. Other expenses like out-of-pocket expenses will not be reimbursed. No compensation other than the one defined in Part 1 shall be paid to the Entity.</p> <p>– Complete and correct documentation according to part 1 must be provided to CRO during the conduct of the Study and/or immediately after its completion at the Study Site. No compensation will be paid for documentation received more than 12 months after the termination of the Study at the Study Site.</p>
--	--

<p>- Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio).</p> <p>A 3. Copertura assicurativa: (a) Non prevista in quanto la natura dello studio (studio non interventistico) non comporta la necessità di stipulare copertura assicurativa</p> <p>A4. Liquidazione e fatture - Il compenso deve essere liquidato entro 60 giorni dalla ricezione della fattura. - La fattura deve essere emessa con cadenza prevista semestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte della CRO.</p> <p>Allegato B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dato personale - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;</li> <li>• Trattamento - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;</li> </ul>	<p>– All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service (there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the trial).</p> <p>A 3. Insurance cover: (a) <i>Not required</i>, since the type of study (non-interventional study) does not require insurance</p> <p>A4. Liquidation and invoices The payment must be made within 60 days from receipt of the invoice. The invoice must be issued at the required intervals <i>half yearly</i> based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the CRO.</p> <p>Annex B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal Data - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual;</li> <li>• Processing - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction;</li> <li>• Pseudonymisation - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information,</li> </ul>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudonimizzazione - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;</li> <li>• Titolare del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;</li> <li>• Responsabile del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;</li> <li>• Consenso dell'interessato - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;</li> <li>• Violazione dei dati personali - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;</li> <li>• Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</li> <li>• Dati genetici - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;</li> <li>• Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;</li> </ul>	<p>provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data Controller - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law, the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or Member State law;</li> <li>• Data Processor - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller;</li> <li>• Consent of the Data Subject - any freely given, specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her;</li> <li>• Personal Data Breach - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed;</li> <li>• Medical Data - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health;</li> <li>• Genetic data - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question;</li> <li>• Biological sample - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;</li> <li>• Sponsor/Promoter - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;</li> <li>• CRO – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to non-interventional studies;</li> <li>• Monitor – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor/CRO;</li> </ul>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;</li> <li>• CRO – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;</li> <li>• Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auditor – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor/CRO.</li> </ul>
---	---