

DELIBERA DEL DIRETTORE GENERALE FF

Delibera n. 051

OGGETTO: autorizzazione partecipazione Studio MASTER – Poliambulatorio Corso Messina ASP Crotone (Dr Domenico Monizzi)

STRUTTURA PROPONENTE: Segreteria Aziendale Comitato Etico Regionale –
Data di presentazione della proposta 04/11/2018

20 DIC. 2018

In data _____, nella Sede Legale dell'ASP, sita in Crotone via Mario Nicoletta Centro Direzionale "Il Granaio", il Direttore Generale FF Dott. Giuseppe Fico, adotta la seguente delibera sulla base della proposta di seguito riportata.

Su conforme proposta del responsabile del procedimento designato nonché della espressa dichiarazione di regolarità e legittimità e di conformità dell'atto alla normativa vigente resa dalla Segreteria Aziendale Comitato Etico Regionale

PREMESSO che con Delibera del Commissario Straordinario n.79 del 01/3/2016 è stato preso atto del DPGR-CA n.2 del 13 gennaio 2014 "Adempimenti D.L. 13 settembre 2012 n.158, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012, n.189: Riorganizzazione Comitati Etici";

PRESO ATTO che, in adempimento al DPGR-CA n.2/2014 il Comitato Etico Regionale – Sezione Area Centro, con ubicazione presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro comprende, tra le altre, anche l'ASP di Crotone;

VISTO il DCA n.78 del 09 maggio 2017 ad oggetto "Riorganizzazione Comitato Etico Regione Calabria";

CONSIDERATO che l'Istituto Auxologico Italiano con sede legale in Via Ariosto, 13 – 20145 Milano, promotore del processo internazionale in oggetto, ha inoltrato al Comitato Etico Regionale, una richiesta per la conduzione dello Studio prospettico, randomizzato, in aperto, in cieco (PROBE) a 4 anni dal titolo "Gestione dell'ipertensione MASKed-unconTrolled basata su BP ufficio o su Misurazione BP fuori sede (ambulatoria)" - studio MASTER;

PRESO ATTO che Principal Investigator per l'ASP di Crotone è il Dr Domenico Monizzi Dirigente Medico presso Poliambulatorio Distretto Sanitario Unico Aziendale, Corso Messina - 88900 Crotone (KR);

VISTA la bozza di convenzione economica redatta da Istituto Auxologico Italiano che allegata alla presente delibera ne costituisce parte integrante e sostanziale;

VISTA la copia del verbale della riunione del Comitato Etico Regionale – Sezione Area Centro del 21 dicembre 2017, Registro protocollo n.249, che viene allegata alla presente delibera e ne costituisce parte integrante e sostanziale;

PRESO ATTO che il Comitato Etico Regionale per questo studio ha espresso parere favorevole;

CONSIDERATO che non sono previsti oneri per l'Azienda;

RITENUTO pertanto, di doversi determinare per autorizzare la partecipazione allo studio proposto e procedere alla stipula della convenzione;

Viste le leggi in materia;

PROPONE

per quanto in narrativa che qui si intende integralmente ripetuto e confermato di:
PRENDERE ATTO del parere favorevole espresso dal Comitato Etico Regionale nella seduta del 24 settembre 2018, Registro protocollo n.249, che viene allegata alla presente delibera e ne costituisce parte integrante e sostanziale;

AUTORIZZARE il Dr Domenico Monizzi, Dirigente Medico presso Poliambulatorio Distretto Sanitario Unico Aziendale, Corso Messina - 88900 Crotone (KR), nel rispetto di quanto previsto dalla normativa vigente, a partecipare, in qualità di Principal Investigator allo Studio prospettico, randomizzato, in aperto, in cieco (PROBE) a 4 anni dal titolo "Gestione dell'ipERtensione MASKed-unconTrolled basata su BP ufficio o su Misurazione BP fuori sede (ambulatoria)" - studio MASTER;

APPROVARE la bozza di convenzione redatta da Istituto Auxologico Italiano che allegata alla presente delibera ne costituisce parte integrante e sostanziale;

PROCEDERE successivamente alla sottoscrizione della convenzione tra l'Istituto Auxologico Italiano e l'Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone nelle persone del Direttore Generale FF Dr Giuseppe Fico e del Principal Investigator dello Studio Dr Domenico Monizzi;

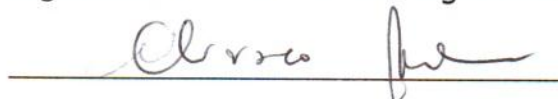
STABILIRE sin d'ora, che le somme direttamente versate all'azienda a copertura dell'impegno della struttura saranno così ripartite come da delibera n.195 del 14 dicembre 2010:

- 60%, comprensivo degli oneri a carico dell'Azienda, allo sperimentatore e alla sua équipe;
- 10% all'Unità Operativa presso la quale viene svolta l'attività di sperimentazione/studio osservazionale. Tale somma sarà utilizzata per l'acquisto di attrezzature sanitarie ovvero per l'organizzazione di congressi e corsi di aggiornamento per il personale;
- 10% all'Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone;
- 10% alla Segreteria Aziendale del Comitato Etico (delibera n.79/2016);
- 5% alla Farmacia Ospedaliera e/o Territoriale da destinare come compenso per il personale dipendente coinvolto nella gestione e monitoraggio dei farmaci ovvero per l'acquisto di attrezzature da destinare all'attività farmaceutica. Nel caso lo studio non preveda l'uso di farmaci questa quota andrà ad incrementare la quota del 60% destinata allo sperimentato ed alla sua équipe;
- 5% destinato al fondo di perequazione previsto nell'ambito dei fondi dell'attività libero professionale.

TRASMETTERE, per conoscenza nonché per i relativi adempimenti di competenza, copia del presente atto a:

- Ufficio Segreteria Generale;
- Comitato Etico Regione Calabria – A.O.U. Mater Domini, via Tommaso Campanella n.115 Catanzaro;
- Istituto Auxologico Italiano, Via L. Ariosto, 13, 20145 Milano;
- Dr Domenico Monizzi, Poliambulatorio Corso Messina;
- Direttore Distretto Sanitario Unico Aziendale.

Segreteria Aziendale CE Regionale



Con il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario

IL DIRETTORE GENERALE FF

Vista la proposta di deliberazione che precede e che s'intende qui di seguito integralmente riportata e trascritta.

Visti i pareri favorevoli espressi dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario.

Ritenuto di condividerne il contenuto.

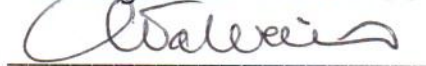
DELIBERA

di approvare la superiore proposta che qui s'intende integralmente riportata e trascritta per come sopra formulata dalla Segreteria Aziendale del Comitato Etico Regionale.

Il Direttore Amministrativo
Dott. Giuseppe FICO



Il Direttore Sanitario
Dr Agostino TALERICO



Il Direttore Generale FF
Dott. Giuseppe FICO



UFFICIO AFFARI GENERALI
SEGRETERIA GENERALE

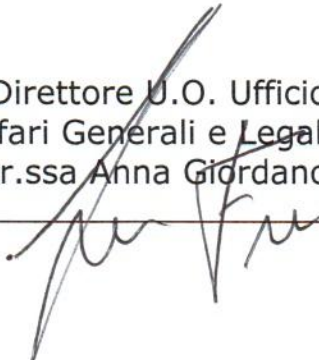
CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente delibera è stata pubblicata nelle forme di legge
all'Albo pretorio dell'Azienda in data 20 DIC. 2018 con protocollo
n. 162

Il Responsabile del procedimento

.....

Il Direttore U.O. Ufficio
Affari Generali e Legali
Dr.ssa Anna Giordano



AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF CLINICAL STUDY	ACCORDO PER LA CONDUZIONE DI STUDIO CLINICO
<u>STUDY title:</u> MASTER - MASKed-unconTrolled hypertension management based on office BP or out-of-office (ambulatory) BP measurement	<u>Titolo dello studio:</u> MASTER - MASKed-unconTrolled hypertension management based on office BP or out-of-office (ambulatory) BP measurement
BETWEEN	Tra
STUDY Sponsor and Coordinating Institution "ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO", whose registered office is located at Via L. Ariosto, 13, Milan, Italy, Fiscal Code and VAT number 02703120150 (hereinafter also referred to as the "AUXOLOGICO"), duly represented by its General Manager, Mr. Mario Colombo, born in Mariano Comense (CO), Italy on 1st November 1967	Istituto coordinatore e sponsor dello studio "ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO", la cui sede legale si trova in Via L. Ariosto, 13, Milano, Italia, Codice fiscale e IVA 02703120150 (in seguito denominato anche "AUXOLOGICO"), debitamente rappresentato dal suo Direttore Generale, Mario Colombo, nato a Mariano Comense (CO), Italia il 1 ° novembre 1967
AND	E
Partner, "ASP Crotone", whose registered office is located at via Mario Nicoletta C.D. "Il Granaio", 88900 Crotone, (hereinafter also referred to as "CENTRE"), duly represented by its Legal Representative, Dr. Giuseppe Fico.	Partner, "ASP Crotone ", la cui sede legale si trova all'indirizzo via Mario Nicoletta c/o C.D. "Il Granaio", 88900 Crotone, (di seguito anche "CENTRO"), debitamente rappresentata dal suo rappresentante legale, Dr. Giuseppe Fico.
WHEREAS	
a) AUXOLOGICO is undertaking on its own initiative and responsibility as the legal sponsor, a clinical STUDY entitled: MASKed-unconTrolled hypertension management based on office BP or on out-of-office (ambulatory) BP measurement" (short title: MASTER, hereinafter referred to as the "STUDY"), according to the STUDY PROTOCOL (hereinafter referred to as the "PROTOCOL"), attached hereto as Appendix. 1.The PROTOCOL and any amendments thereto form an integral part of this contract. The COORDINATING INVESTIGATOR on behalf of AUXOLOGICO is Prof. Gianfranco Parati;	a) AUXOLOGICO intraprende di propria iniziativa e responsabilità come sponsor legale, uno STUDIO clinico dal titolo: MASKed-unconTrolled hypertension management based on office BP or on out-of-office (ambulatory) BP measurement" (titolo breve: MASTER, in seguito denominato "STUDIO"), secondo il PROTOCOLLO DELLO STUDIO (in seguito denominato "PROTOCOLLO"), allegato al presente documento come appendice. 1. Il PROTOCOLLO e ogni sua modifica costituiscono parte integrante del presente contratto. L'INVESTIGATORE COORDINATORE per conto di AUXOLOGICO è il Prof. Gianfranco Parati;
b) the STUDY has been evaluated positively and will be economically supported by PFIZER Inc whose registered office is located at 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA (hereinafter referred to as the	b) lo STUDIO è stato valutato positivamente e sarà sostenuto economicamente da PFIZER Inc, la cui sede legale si trova in 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA (di seguito "PFIZER"); Daiichi Sankyo Co. Ltd con

"PFIZER"); Daiichi Sankyo Co. Ltd whose registered office is located at Daiichi Sankyo Building A/B 3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan (hereinafter referred to as the "DAIICHI SANKYO"); Omron Healthcare Europe B.V. whose registered office is located at Scorpius 33, 2132 LR Hoofddorp, Netherlands (hereinafter referred to as the "OMRON") and Menarini International Operations Luxembourg SA. whose registered office is located at 1 Avenue De La Gare, Luxembourg, 1611 (hereinafter referred to as the "MENARINI").	sede legale in Daiichi Sankyo Building A / B 3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Giappone (di seguito "DAIICHI SANKYO"); Omron Healthcare Europe B.V. con sede legale in Scorpius 33, 2132 LR Hoofddorp, Paesi Bassi (di seguito "OMRON") e Menarini International Operations Luxembourg SA. la cui sede legale è situata in 1 Avenue De La Gare, Lussemburgo, 1611 (di seguito denominata "MENARINI").
c. In order to regulate the conduct of the STUDY and the economic support, AUXOLOGICO signed the following agreements: c.1) AUXOLOGICO and PFIZER signed a formal IIR Agreement (Appendix 2) on 24/11/2015. c.2) AUXOLOGICO and DAIICHI SANKYO signed an Unrestricted Research Grant Agreement (Appendix 3) on 11/02/2016. c.3) AUXOLOGICO and OMRON signed an Unrestricted Research Grant Agreement (Appendix 4) on 18/11/2016. c.4) AUXOLOGICO and Menarini signed an Unrestricted Research Grant Agreement (Appendix 5) on 27/06/2017 d) the Ethics Committee of AUXOLOGICO has approved (i) the study on 17th November 2015; (ii) Amendment n. 1 on 26th January 2016, (iii) Amendment n. 2 on 25th October 2016, (iv) Amendment n. 3 on 1st of July 2017 (see all documentation in Appendix 6).	c. Al fine di regolare la condotta dello STUDIO e il supporto economico, AUXOLOGICO ha firmato i seguenti accordi: c.1) AUXOLOGICO e PFIZER hanno firmato un accordo formale IIR (Appendice 2) il 24/11/2015. c.2) AUXOLOGICO e DAIICHI SANKYO hanno firmato un accordo di sovvenzione per la ricerca clinica (appendice 3) in data 11/02/2016. c.3) AUXOLOGICO e OMRON hanno firmato un accordo di sovvenzione per la ricerca clinica (appendice 4) il 18/11/2016. c.4) AUXOLOGICO e Menarini hanno firmato un accordo di sovvenzione per la ricerca clinica (Allegato 5) in data 27/06/2017 d) il comitato etico di AUXOLOGICO ha approvato (i) lo studio il 17 novembre 2015; (ii) Emendamento n. 1 il 26 gennaio 2016, (iii) Emendamento n. 2 il 25 ottobre 2016, (iv) Emendamento n. 3 il 1 luglio 2017 (vedere tutta la documentazione nell'Appendice 6).
e) the STUDY has been registered in the Clinicaltrials.gov registry with code number NCT02804074 (Appendix 7);	e) lo STUDIO è stato registrato nel registro Clinicaltrials.gov con il numero di codice NCT02804074 (Appendice 7);
f) the Ethics Committee of the coordinating CENTRE has approved the STUDY on 25-10-2016 (Appendix 8);	f) il Comitato Etico del CENTRO coordinatore ha approvato lo STUDIO il 25-10-2016 (Appendice 8);
g) This contract sets out the working relationship between AUXOLOGICO and the CENTRE in order to ensure efficient performance of the project, also by means of a rational and simplified procedure to gather scientific data and the use of the above	g) Il presente contratto stabilisce il rapporto di lavoro tra AUXOLOGICO e il CENTRO al fine di garantire l'efficiente esecuzione del progetto attraverso una procedura razionale e semplificata per raccogliere dati scientifici e per l'utilizzo del suddetto supporto

mentioned economical support by PFIZER, DAIICHI SANKYO, OMRON and MENARINI.	economico da parte di PFIZER, DAIICHI SANKYO, OMRON e MENARINI.
NOW, THEREFORE,	ORA QUINDI
in consideration of the mutual covenants contained herein, the Parties hereto agree as follows:	in considerazione delle mutue pattuizioni qui contenute, le Parti concordano quanto segue:
1. The preamble set out above is an integral part of this contract (hereinafter referred to as the "CONTRACT" or as the "AGREEMENT").	1. Il preambolo sopra riportato costituisce parte integrante del presente contratto (in seguito denominato "CONTRATTO" o "CONTRATTO").
2. The parties shall partake in and accept the content of the PROTOCOL with regard to the outcome, objectives, management and coordination, confirming their commitment to carrying out the programmes.	2. Le parti devono prendere parte e accettare il contenuto del PROTOCOLLO in merito ai risultati, agli obiettivi, alla gestione e al coordinamento, confermando il loro impegno nello svolgimento dei programmi.
3. The parties confirm the names of the scientists involved in the STUDY for a period equal to the duration of the project itself, as follows: STUDY Coordinating Investigator: Prof. Gianfranco Parati CENTRE Principal Investigator: Dr. Domenico Monizzi, at Poliambulatorio di Corso Messina, Crotone. Principal Investigators may delegate duties and responsibilities to sub-investigators or research staff only to the extent permitted by applicable laws governing the conduct of clinical investigations.	3. Le parti confermano i nomi degli investigatori coinvolti nello STUDIO per un periodo pari alla durata del progetto stesso, come segue: Studio Coordinating Investigator: Prof. Gianfranco Parati CENTRO Principal Investigator: Dr. Domenico Monizzi, presso il Poliambulatorio di Corso Messina, Crotone. I Principal Investigator possono delegare compiti e responsabilità a sub-investigatori o personale di ricerca solo nella misura consentita dalle leggi applicabili che regolano lo svolgimento delle indagini cliniche.
4. This contract is effective upon last signature of the parties hereunder and shall remain in force for the entire duration of the agreement stipulated between CENTRE and AUXOLOGICO, including any extension period granted for managing the project and in accordance with section 17 about "Termination" of CENTRE/AUXOLOGICO Agreement.	4. Il presente contratto entra in vigore alla data della firma finale delle parti e resterà in vigore per l'intera durata dell'accordo stipulato tra CENTRO e AUXOLOGICO, compreso qualsiasi periodo di proroga concesso per la gestione del progetto e in conformità con la sezione 17 sulla "Risoluzione" di accordo CENTRO / AUXOLOGICO.
5. Furthermore, at the end of drafting the relations set out above, from the evaluation upon which the provision of funds is based, the CENTRE will provide AUXOLOGICO and the Coordinating Investigator of the project with specific scientific and financial reports on the activities performed. The Coordinating Investigator will make it his business to bring together and if necessary	5. Inoltre, al termine della stesura delle relazioni di cui sopra, dalla valutazione su cui si basa la fornitura di fondi, il CENTRO fornirà all'AUXOLOGICO e il Coordinating Investigator del progetto specifici rapporti scientifici e finanziari sulle attività svolte. Il Coordinating Investigator farà in modo che sia suo compito riunire e, se necessario, armonizzare i singoli documenti al fine di

harmonise the individual documents in order to optimise their presentation to PFIZER, DAIICHI SANKYO, OMRON e MENARINI.	ottimizzare la loro presentazione a PFIZER, DAIICHI SANKYO, OMRON e MENARINI.
6. It is agreed that: • AUXOLOGICO is responsible for appropriate dispersal of funds to CENTRE with which AUXOLOGICO has contracted. • this Support is not conditioned on any pre-existing or future business relationship between CENTRE and either the Coordinating Investigator or AUXOLOGICO. • AUXOLOGICO may not provide any funds to CENTRE until AUXOLOGICO has received all required contractual and regulatory documentation from the CENTRE (eg, signed Agreement, IRB/IEC approval, etc). • AUXOLOGICO will not charge STUDY subjects, insurers, or any other third parties for any STUDY services covered by this funding. • AUXOLOGICO is responsible for sending to the CENTRE any future amendments to the PROTOCOL.	6. Si conviene che: • AUXOLOGICO è responsabile dell'appropriata dispersione dei fondi al CENTRO con cui AUXOLOGICO ha contratto. • questo supporto non è condizionato da rapporti commerciali preesistenti o futuri tra il CENTRO e il Coordinating Investigator o AUXOLOGICO. • AUXOLOGICO non può fornire fondi al CENTRO finché AUXOLOGICO non avrà ricevuto tutta la documentazione contrattuale e normativa necessaria dal CENTRO (ad esempio, accordo firmato, approvazione IRB / IEC, ecc.). • AUXOLOGICO non carricherà soggetti dello studio, assicuratori o altre terze parti per qualsiasi servizio dello STUDIO coperto da questo finanziamento. • AUXOLOGICO è responsabile dell'invio di eventuali future modifiche al PROTOCOLLO al CENTRO .
7. The CENTRE declares and represents that: • the CENTRE will conduct the STUDY in accordance with the present Agreement, the PROTOCOL and any amendments. • CENTRE will use funds solely for purposes of the STUDY. Funds may not be used to pay physicians for referring potential subjects for enrollment in the STUDY. • CENTRE will not charge STUDY subjects, insurers, or any other third parties for any STUDY services covered by this funding. • the STUDY will be conducted in accordance with (a) the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, (b) the ICH-GCP Guideline as amended from time to time, and (c) the laws and regulations applicable in the country/countries where the STUDY is performed. Should a participating investigator be suspected of non-compliance therewith, the CENTRE shall take immediate corrective action, which may include termination of such	7. Il CENTRO dichiara che: • il CENTRO condurrà lo STUDIO in conformità al presente Accordo, al PROTOCOLLO e ad eventuali emendamenti. • il CENTRO utilizzerà i fondi esclusivamente ai fini dello STUDIO. I fondi non possono essere utilizzati per pagare i medici per il riferimento di potenziali soggetti per l'iscrizione allo STUDIO. • il CENTRO non addebiterà a soggetti dello studio, assicuratori o terze parti per i servizi di STUDIO coperti da questo finanziamento. • lo STUDIO sarà condotto in conformità con (a) i principi etici che hanno la loro origine nella Dichiarazione di Helsinki, (b) la Linea guida ICH-GCP come modificata di volta in volta, e (c) le leggi e i regolamenti applicabili nel paese / i paesi in cui viene eseguito lo STUDIO. Se un investigatore partecipante viene sospettato di non

investigator's participation in the STUDY. • any regulatory or legal authorizations necessary for the performance of the STUDY will be obtained prior to the commencement of the STUDY and that the performance of the STUDY fully complies with any and all authorizations. The CENTRE will promptly inform AUXOLOGICO of any issues, positive or negative, raised by the regulatory authorities or ethics committees with regard to the STUDY. • the CENTRE shall use its best efforts to commence the STUDY (first patient first visit) within six (6) months after the effective date of this Agreement. AUXOLOGICO shall have the right to terminate this Agreement by giving written notice to the CENTRE in case this timeline is not met in accordance with the termination section below (par. 18). • the CENTRE will provide AUXOLOGICO with an update of STUDY status at their site, at least once a year during the term of this Agreement or if mutually agreed by the parties. Each status update will include subject enrollment, any adjustments in estimated STUDY conduct completion date, and any other information reasonably requested by AUXOLOGICO. • the CENTRE will also grant free access to STUDY documentation to a person specifically designed by AUXOLOGICO for STUDY monitoring. • In the event that the CENTRE Principal Investigator resigns from his/her job at the CENTRE, CENTRE shall provide written notice to AUXOLOGICO immediately upon gaining knowledge thereof and shall designate a duly qualified replacement.	conformità, il CENTRO deve prendere immediatamente misure correttive, che possono includere la cessazione della partecipazione di tale investigatore allo STUDIO. • eventuali autorizzazioni regolamentari o legali necessarie per lo svolgimento dello STUDIO saranno ottenute prima dell'inizio dello STUDIO e che l'esecuzione dello STUDIO è pienamente conforme a tutte le autorizzazioni. Il CENTRO informerà prontamente AUXOLOGICO di eventuali problemi, positivi o negativi, sollevati dalle autorità di regolamentazione o dai comitati etici in relazione allo STUDIO. • il CENTRO farà del suo meglio per iniziare lo STUDIO (prima visita del paziente) entro sei (6) mesi dalla data di entrata in vigore del presente Accordo. AUXOLOGICO ha il diritto di terminare il presente Accordo dandone comunicazione scritta al CENTRO nel caso in cui tale tempistica non sia soddisfatta in conformità con la sezione di risoluzione di cui sotto (paragrafo 18). • il CENTRO fornirà all'AUXOLOGICO un aggiornamento dello stato di STUDIO nel centro, almeno una volta all'anno durante il periodo di validità del presente Accordo o se reciprocamente concordato tra le parti. Ogni aggiornamento dello stato includerà l'iscrizione del soggetto, eventuali aggiustamenti nella data di completamento della stima dello STUDIO e qualsiasi altra informazione ragionevolmente richiesta da AUXOLOGICO. • il CENTRO concederà inoltre l'accesso gratuito alla documentazione dello STUDIO a una persona specificamente progettata da AUXOLOGICO per il monitoraggio dello STUDIO. • Nel caso in cui il Principal Investigator del CENTRO si dimetta dal suo posto di lavoro presso il CENTRO, il CENTRO deve fornire notifica scritta ad AUXOLOGICO immediatamente dopo averne acquisito conoscenza e designare una sostituzione debitamente qualificata.
--	--

8. Number of patients to enrol in the CENTRE: CENTRE will enrol 40 patients within March 2019 . Being a multi-centre trial with competitive enrolment, the number of patients in the CENTRE can be different, depending on the CENTRE's capacity of enrolment. The parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the CENTRE will have to be agreed in advance between the parties and after notification to the Ethics Committee. AUXOLOGICO will have no liability and will not pay for patients enrolled by the CENTRE, on their own initiative, beyond the maximum number agreed or after the date of termination of the enrolment period.	8. Numero di pazienti da arruolare nel CENTRO: Il CENTRO arruolerà 40 pazienti entro marzo 2019. Essendo uno studio multicentrico con arruolamento competitivo, il numero di pazienti nel CENTRO può essere diverso, a seconda della capacità di arruolamento del CENTRO. Le parti riconoscono che qualsiasi aumento del numero di pazienti da arruolare nel CENTRO dovrà essere concordato in anticipo tra le parti e dopo la notifica al Comitato etico. AUXOLOGICO non avrà alcuna responsabilità e non pagherà per i pazienti iscritti dal CENTRO, di propria iniziativa, oltre il numero massimo concordato o dopo la data di cessazione del periodo di arruolamento.
9. In relation to specifications set out in the PFIZER Agreement, DAIICHI SANKYO Agreement, OMRON Agreement and MENARINI Agreement, that provide the payments of the economical support for the performance of the STUDY, the timing and quantification of the provision of funds by AUXOLOGICO to the CENTRE depend upon the effective provision of the funding amounts to AUXOLOGICO from the four abovementioned companies. To cover the costs arising from the STUDY, for each patient eligible and evaluable included and treated in accordance with the PROTOCOL and for whom the electronic Case Report Form (eCRF) is completed, AUXOLOGICO will support the CENTRE with a total amount of € 300 [three hundred euro]. Such amount will be paid according to the following milestones:	9. In relazione alle specifiche stabilite nell'accordo PFIZER, nell'accordo DAIICHI SANKYO, nell'Accordo OMRON e nell'accordo MENARINI, che forniscono i fondi per il supporto economico per lo svolgimento dello STUDIO, i tempi e la quantificazione della fornitura di fondi da parte di AUXOLOGICO al CENTRO dipende dall'effettiva erogazione degli importi di finanziamento all'AUXOLOGICO dalle quattro società sopra menzionate. Per coprire i costi derivanti dallo STUDIO, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato in conformità con il PROTOCOLLO e per il quale è stato completato il modulo elettronico Case Report Form (eCRF), AUXOLOGICO supporterà il CENTRO con un importo totale di € 300 [trecento euro]. Tale importo sarà pagato in base ai seguenti milestones:
1. The First payment: € 100,00 [one hundred euro and zero cents] upon randomization; the eCRF must be duly completed, source files attached and queries resolved; 2. The Second payment: € 100,00 [one hundred euro and zero cents] upon completion of the third follow-up visit (12th month); the eCRF must be duly completed, source files attached and queries resolved; 3. The Third payment: € 100,00 [one	1. Il primo pagamento: € 100,00 [cento euro e zero centesimi] una volta completata la randomizzazione; la eCRF deve essere debitamente compilata, i file sorgente allegati e le query risolte; 2. Il secondo pagamento: € 100,00 [cento euro e zero centesimi] al termine della terza visita di controllo (12 ° mese); la eCRF deve essere debitamente compilata, i file sorgente allegati e le query risolte; 3. Terzo pagamento: € 100,00 [cento euro e zero centesimi] al termine della settimana

hundred euro and zero cents] upon completion of the seventh follow-up visit (36 th month); the eCRF must be duly completed, source files attached and queries resolved.	visita di controllo (36 ° mese); la eCRF deve essere debitamente compilata, i file di origine allegati e le query risolte.
AUXOLOGICO will evaluate the STUDY progress in the CENTRE by an online check procedure of the eCRF on an annual basis for a total of five (5) years, starting from March 2018. Afterwards, the CENTRE will receive an invoice request from AUXOLOGICO, the total sum of which will be in accordance with the number of milestones reached.	AUXOLOGICO valuterà i progressi dello STUDIO nel CENTRO attraverso una procedura di controllo online della eCRF su base annuale per un totale di cinque (5) anni, a partire dal marzo 2018. Successivamente, il CENTRO riceverà una richiesta di fattura da AUXOLOGICO, la somma totale di cui sarà in accordo con il numero di milestones raggiunti.
10. Any payments hereunder will be made by AUXOLOGICO upon receipt of a proper invoice (to be issued in the name and on the letterhead of CENTRE) which meets all requirements according to applicable legal VAT rules. The invoice should be sent to: Istituto Auxologico Italiano Research office Via L. Ariosto, 13 20145 Milano Italy e-mail: masterstudy@auxologico.it	10. Ogni pagamento di cui sopra sarà effettuato dall'AUXOLOGICO previo ricevimento della fattura, (da emettere sul carta intestata del CENTRO) che soddisfi tutti i requisiti in base alle norme vigenti in materia di IVA. La fattura deve essere inviata a: Istituto Auxologico Italiano Research office Via L. Ariosto, 13 20145 Milano Italy e-mail: masterstudy@auxologico.it
11. All amounts under this Agreement are inclusive of any possible indirect tax that would be applicable as per tax legislation of the CENTRE's State of residence. Payments are subject to Italian VAT by law and AUXOLOGICO will pay to the Italian Tax Authorities the relevant amount subject to the receipt of an invoice which meets the requirements of the competent tax authority. Any tax with respect to the payments under this Agreement will be borne by the CENTRE.	11. Tutti gli importi previsti dal presente Accordo sono comprensivi di ogni eventuale imposta indiretta applicabile in base alla legislazione fiscale dello Stato di residenza del CENTRO. I pagamenti sono soggetti all'IVA italiana per legge e AUXOLOGICO pagherà alle autorità fiscali italiane l'importo rilevante soggetto al ricevimento di una fattura che soddisfi i requisiti della competente autorità fiscale. Qualsiasi tassa relativa ai pagamenti ai sensi del presente Accordo sarà a carico del CENTRO.
12. In any event, suspension of, revocation of or delay in provision of financing shall determine, accordingly, temporary or definitive exemption of AUXOLOGICO from the obligation to liquidate the foreseen amounts for the CENTRE (see par. 18).	12. In ogni caso, la sospensione, la revoca o il ritardo nella fornitura di finanziamenti, determinano, di conseguenza, l'esenzione temporanea o definitiva di AUXOLOGICO dall'obbligo di liquidare gli importi previsti per il CENTRO (vedere paragrafo 18).
13. Pursuant to above points 9), 10) 11) and 12), AUXOLOGICO undertakes to issue the amount owed to the CENTRE. Payments will be made within sixty days of the invoice date by bank transfer to the following account of	13. Ai sensi dei precedenti punti 9), 10) 11) e 12), AUXOLOGICO si impegna a emettere l'importo dovuto al CENTRO. I pagamenti saranno effettuati entro sessanta giorni dalla data della fattura tramite bonifico bancario

the CENTRE: – Account Holder: – Bank Name: – Bank Account Number: – Bank Address: – IBAN: – SWIFT CODE: – Email: – Reference:	sul seguente account del CENTRO: – Titolare del conto: Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone – Nome banca: Banca Nazionale del Lavoro Gruppo BNP Paribas – Numero di conto bancario: 218500 – Indirizzo bancario: Via Mario Nicoletta 88900 Crotone – IBAN: IT31I0100522200000000218500 – CODICE SWIFT: BNL I I TRR – Email: bilanci.finanze@asp.crotone.it, comitato.etico@asp.crotone.it – Riferimento: Rag.Armando Chiriaco
14. Concerning reporting of Serious Adverse Events it is agreed, that: Within 24 hours of first awareness of the event (immediately if the event is fatal or life-threatening), Principal Investigator of CENTRE will report to AUXOLOGICO by facsimile any Serious Adverse Event ("SAE," as defined below) for which reporting is required under this provision (as described below). Principal Investigators should report SAEs as soon as they are determined to meet the definition, even if complete information is not yet available.	14. Riguardo alla segnalazione di eventi avversi gravi, si concorda che: Entro 24 ore dalla prima consapevolezza dell'evento (immediatamente se l'evento è fatale o potenzialmente letale), il Principal Investigator del CENTRO riporterà all'AUXOLOGICO per fax qualsiasi evento avverso grave ("SAE", come definito di seguito) per il quale è richiesta la segnalazione sotto questa disposizione (come descritto di seguito). I Principal Investigator dovrebbero segnalare i SAE non appena sono determinati a soddisfare la definizione, anche se non sono ancora disponibili informazioni complete.
a. Reporting Forms. Principal Investigators will report SAEs using one of the following forms: (1) MASTER-specific SAE report form, (2) CIOMS form. b. SAE Definition. An SAE is any adverse event at any time, without regard to causality, that is life-threatening (ie, causes an immediate risk of death) or that results in any of the following outcomes: death; in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; persistent or significant disability or incapacity (ie, substantial disruption of the ability to conduct normal life functions); or a congenital anomaly or birth defect. Any other medical event that, in the medical judgment of the Principal Investigator, may jeopardize the subject or may	a. Moduli di segnalazione. Principal Investigator riferiranno SAE utilizzando una delle seguenti forme: (1) modulo di segnalazione SAE MASTER specifico, (2) modulo CIOMS. b. Definizione SAE. Un SAE è un evento avverso in qualsiasi momento, indipendentemente dalla causalità, cioè una minaccia per la vita (cioè, provoca un rischio immediato di morte) o che si traduce in uno dei seguenti esiti: morte; ricovero in ospedale o prolungamento del ricovero in ospedale; invalidità o incapacità persistente o significativa (cioè, sostanziale interruzione della capacità di svolgere le normali funzioni vitali); o un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. Qualsiasi altro evento medico che, nel giudizio medico del Principal

require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above is also considered an SAE. A planned medical or surgical procedure is not, in itself, an SAE. c. Exclusions from SAE Reporting Requirements. Specifically excluded from the reporting requirements for SAEs under this provision is any SAE identified in the PROTOCOL as anticipated to occur in the STUDY population at some frequency independent of drug exposure. d. As requested in the PFIZER/AUXOLOGICO and DAIICHI SANKYO/AUXOLOGICO agreements, if the SAE involves a PFIZER or DAIICHI SANKYO product, AUXOLOGICO will forward SAE report also to PFIZER or DAIICHI SANKYO. e. Follow-Up Information. CENTRE will assist AUXOLOGICO in investigating any SAE and will provide any follow-up information reasonably requested by AUXOLOGICO. The CENTRE shall save all the documentation and all the records of the STUDY for at least 10 (ten) years from the end of the STUDY, or for a longer period if required by local laws and regulations.	Investigator, possa mettere a repentaglio la materia o richiedere un intervento medico o chirurgico per evitare che uno dei risultati sopra elencati sia considerato un SAE. Una procedura medica o chirurgica pianificata non è, di per sé, un SAE. c. Esclusioni dai requisiti di reporting SAE. Specificamente esclusi dagli obblighi di segnalazione per le SAE ai sensi di questa disposizione è qualsiasi SAE identificato nel PROTOCOLLO come previsto per verificarsi nella popolazione dello studio ad una certa frequenza indipendentemente dall'esposizione al farmaco d. Come richiesto negli accordi PFIZER / AUXOLOGICO e DAIICHI SANKYO / AUXOLOGICO, se il SAE riguarda un prodotto PFIZER o DAIICHI SANKYO, AUXOLOGICO inoltrerà il rapporto SAE anche a PFIZER o DAIICHI SANKYO. e. Informazioni di follow-up. Il CENTRO assisterà AUXOLOGICO nell'investigare qualsiasi SAE e fornirà tutte le informazioni di follow-up ragionevolmente richieste da AUXOLOGICO. Il CENTRO salverà tutta la documentazione e tutti i registri dello STUDIO per almeno 10 (dieci) anni dalla fine dello STUDIO, o per un periodo più lungo se richiesto dalle leggi e dai regolamenti locali.
15. Regarding "STUDY Data and STUDY Results" the following is agreed: For purposes of this Agreement, "STUDY Data" means the raw, non-aggregated data collected about each STUDY subject during the course of the STUDY. "STUDY Results" refers to aggregated or summarized STUDY Data and conclusions about the STUDY, as would be included in a STUDY report or publication. Coordinating Investigator will obtain STUDY Data from all CENTRES and will arrange for the analysis of the overall STUDY Results. AUXOLOGICO, Principal Investigators, and CENTRES will not use or permit others to use STUDY Data for the	15. Per quanto riguarda "Risultati dello studio e risultati dello studio", viene concordato quanto segue: Ai fini del presente Contratto, per "Dati di STUDIO" si intendono i dati grezzi non aggregati raccolti su ciascun soggetto di STUDIO durante il corso dello STUDIO. "Risultati di STUDIO" si riferisce a dati di STUDIO aggregati o riassunti e conclusioni sullo STUDIO, come verrebbero inclusi in un rapporto di STUDIO o in una pubblicazione. Coordinating Investigator otterrà i dati di STUDIO da tutti i CENTRI e organizzerà l'analisi dei risultati di STUDIO in generale. AUXOLOGICO, Principal Investigators e

commercial benefit of any third party.	CENTERS non useranno o permetteranno ad altri di utilizzare i dati di STUDIO per il beneficio commerciale di terze parti.
16. In accordance with what requested by PFIZER and DAIICHI SANKYO, the following is agreed: Within six (6) months after completion of STUDY conduct, Coordinating Investigator will provide PFIZER and DAIICHI SANKYO with a written report of the overall STUDY Results ("STUDY Report"). The CENTRE shall use its best efforts to allow AUXOLOGICO to respect this time-schedule, by timely forwarding CENTRE-specific STUDY results to AUXOLOGICO.	16. Conformemente a quanto richiesto da PFIZER e DAIICHI SANKYO, si concorda quanto segue: Entro sei (6) mesi dopo il completamento della condotta di STUDIO, Coordinating Investigator fornirà a PFIZER e DAIICHI SANKYO una relazione scritta dei risultati di STUDIO generali ("Rapporto di STUDIO"). Il CENTRO si adopererà al massimo per consentire a AUXOLOGICO di rispettare tale tempistica, inoltrando tempestivamente i risultati di STUDIO specifici del CENTRO a AUXOLOGICO.
17. Concerning "Publications", the following is agreed: - As written in Paragraph 8 of the PROTOCOL (Publication Policy): The sole owners of the data obtained in the study are the Istituto Auxologico Italiano and the Artemis consortium. The Principal Investigator will have full access to the data with no restriction whatsoever regarding the publication of the results. The draft based on this study shall be reviewed jointly by investigators of individual sites, the Principal Investigator will be free to decide whether the draft should be modified according to comments received from the other investigators and related to the contents of the publication. The final decision on the publication will be taken jointly by the member of Scientific Committee. Before submitting for publications, the Principal Investigators shall provide the draft on this study to the other members of the Artemis consortium who have adhered to the Master project. - As written in Paragraph 8 of the PROTOCOL (Publication Policy): The Executive Committee is responsible for all general policy decisions about the conduct of the trial. It also takes decisions on communication and	17. Per quanto riguarda le "pubblicazioni", si concorda quanto segue: - Come scritto nel paragrafo 8 del PROTOCOLLO (Politica di pubblicazione): i soli proprietari dei dati ottenuti nello studio sono l'Istituto Auxologico Italiano e il consorzio Artemis. Il Principal Investigator avrà pieno accesso ai dati senza alcuna restrizione per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati. La bozza basata su questo studio dovrà essere esaminata congiuntamente dagli investigatori di singoli centri, il Principal Investigator sarà libero di decidere se il progetto deve essere modificato in base ai commenti ricevuti dagli altri investigatori e relativi al contenuto della pubblicazione. La decisione finale sulla pubblicazione sarà presa congiuntamente dal membro del comitato scientifico. Prima di presentare le pubblicazioni, i Principal Investigators devono fornire la bozza di questo studio agli altri membri del consorzio Artemis che hanno aderito al progetto Master. - Come scritto nel Paragrafo 8 del PROTOCOLLO (Politica di pubblicazione): Il Comitato Esecutivo è responsabile di tutte le decisioni politiche generali in merito allo svolgimento del processo. Prende anche

publication policy. No communication or publication can be made at any time by any participant to the trial without formal approval by the Executive Committee. Publications from a single CENTRE in a multicentre trial are discouraged, as the trial is designed to be analyzed using data from all CENTRES. • According to the requests of the PFIZER/AUXOLOGICO Agreement, Principal Investigators or other appropriate AUXOLOGICO or CENTRE authors ("Authors") will provide PFIZER an opportunity (a minimum of sixty (60) days before submission or other public disclosure) to prospectively review any proposed publication. PFIZER will review and may provide comments on content. The Authors will consider any such comments in good faith but are under no obligation to incorporate any PFIZER suggestions.	decisioni sulla politica di comunicazione e pubblicazione. Nessuna comunicazione o pubblicazione può essere fatta in qualsiasi momento da alcun partecipante alla sperimentazione senza l'approvazione formale da parte del Comitato Esecutivo. Le pubblicazioni da un singolo CENTRO in uno studio multicentrico sono scoraggiate, poiché la sperimentazione è progettata per essere analizzata utilizzando i dati di tutti i CENTRI. • Secondo le richieste dell'Accordo PFIZER / AUXOLOGICO, i Principal Investigators o altri appropriati autori di AUXOLOGICO o CENTER ("Autori") forniranno a PFIZER un'opportunità (un minimo di sessanta (60) giorni prima della presentazione o altra divulgazione al pubblico) di riesaminare in modo prospettico qualsiasi pubblicazione proposta. PFIZER esaminerà e potrebbe fornire commenti sul contenuto. Gli Autori considereranno tali commenti in buona fede ma non hanno alcun obbligo di incorporare i suggerimenti di PFIZER.
18. Concerning "Termination of the Agreement", it is agreed that:	18. Riguardo alla "Risoluzione dell'Accordo", si accetta che:
1. Termination of this Agreement will be triggered by the earlier of any of the following events: a. Completion of Agreement Obligations. The Agreement will terminate when the STUDY is completed, which means the completion of all PROTOCOL-required activities for all enrolled subjects ("STUDY Completion"), and the parties have received all deliverables and payments owed. b. Early Termination by CENTRE. If CENTRE terminates the STUDY early, for any reason, CENTRE may terminate the Agreement upon notice to AUXOLOGICO. c. Early Termination by AUXOLOGICO. If AUXOLOGICO terminates the STUDY early, for any reason, AUXOLOGICO may terminate the Agreement upon notice to CENTRE. AUXOLOGICO may	1. La risoluzione del presente Contratto sarà innescata dal precedente di uno dei seguenti eventi: a. Completamento degli obblighi del contratto. Il Contratto terminerà quando lo STUDIO sarà completato, il che significa il completamento di tutte le attività richieste dal PROTOCOLLO per tutti i soggetti iscritti ("Completamento dello STUDIO"), e le parti hanno ricevuto tutti i risultati e i pagamenti dovuti. b. Risoluzione anticipata dal CENTRO. Se il CENTRO interrompe anticipatamente lo STUDIO, per qualsiasi motivo, il CENTRO può terminare il Contratto previa notifica ad AUXOLOGICO. c. Risoluzione anticipata da parte di AUXOLOGICO. Se AUXOLOGICO interrompe anticipatamente lo STUDIO, per qualsiasi motivo,

terminate the AUXOLOGICO/CENTRE Agreement early in any of the following circumstances: –The STUDY does not start within six (6) months of the Effective Date of the AUXOLOGICO/CENTRE Agreement. –Subject enrollment rate is significantly slower than that outlined in the PROTOCOL. –As PFIZER reserves this right to terminate the PFIZER/AUXOLOGICO agreement in these circumstances, AUXOLOGICO in the same manner reserves the right to terminate this contract by written notice to the CENTRE. d. Termination for Cause. Either party may terminate the Agreement immediately upon notification for cause, including but not limited to uncured material breach of the terms of this Agreement by the other party.	AUXOLOGICO può terminare il Contratto previa comunicazione al CENTRO. AUXOLOGICO può risolvere l'Accordo AUXOLOGICO / CENTRO nel caso di una delle seguenti circostanze: – Lo STUDIO non inizia entro sei (6) mesi dalla data di inizio dell'accordo AUXOLOGICO / CENTRO. – L'arruolamento è significativamente più lento di quello delineato nel PROTOCOLLO. – Poiché PFIZER si riserva il diritto di risolvere il contratto PFIZER / AUXOLOGICO in tali circostanze, AUXOLOGICO si riserva il diritto di risolvere il presente contratto con una comunicazione scritta al CENTRO. d. Risoluzione per causa. Ciascuna delle parti può recedere dal contratto immediatamente dopo la notifica per giusta causa, inclusa, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, violazione indeterminata dall'altra parte, dei termini del presente Accordo.
2. Effective Date of Termination. If termination is triggered by events described in Sections 18.1.b or c above, termination will be effective after completion by both parties of any remaining applicable Agreement obligations.	2. Data effettiva di risoluzione. Se la risoluzione è innescata dagli eventi descritti nelle Sezioni 18.1.b. o c sopra, la risoluzione sarà effettiva dopo il completamento da parte di entrambe le parti di eventuali rimanenti obblighi del Contratto applicabile.
3. Payment upon Early Termination. The terms in this Section 18.3, Payment upon Early Termination, apply only if the Agreement is terminated early for a reason other than for cause (see Section 18.1.d, Termination for Cause). Upon early termination, AUXOLOGICO will provide the payments due according to the milestones reached (par. 8) on the Date of Termination, less payments already made.	3. Pagamento su risoluzione anticipata. I termini di questa Sezione 18.3, Pagamento a risoluzione anticipata, si applicano solo se il Contratto viene rescisso anticipatamente per una ragione, e per una causa (vedere Sezione 18.1.d, Risoluzione per causa). In caso di risoluzione anticipata, AUXOLOGICO fornirà i pagamenti dovuti in base ai traguardi raggiunti (punto 8) alla data di risoluzione, meno i pagamenti già effettuati.
4. Reconciliation upon STUDY Completion. At STUDY Completion, the parties will cooperate to perform a financial	4. Riconciliazione al termine dello STUDIO. Al termine dello STUDIO, le parti coopereranno per eseguire una

