

CONTRACT OF NON-PROFIT CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
 CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA NO –PROFIT SU
 MEDICINALI

| BETWEEN | TRA |
|---|--|
| <p>Azienda USL Toscana Centro (hereinafter the "Entity"), headquartered in Firenze, P.zza Santa Maria Nuova, 1 – 50122 Firenze, VAT no. 06593810481, through its Legal Representative Dr. Paolo Marchese Morello, Director General, who has granted Direttore Staff della Direzione Sanitaria Dr Alessandro Sergi, Fiscal Code SRGLSN61H12F205M, (hereinafter „Delegate") with the powers to enter into this Agreement</p> | <p>l'Azienda USL Toscana Centro (d'ora innanzi denominata "Ente"), con sede legale in Firenze, P.zza Santa Maria Nuova ,1 – 50122 Firenze C.F./P.I. 06593810481, in persona del Legale Rappresentante, Dr. Paolo Marchese Morello, in qualità di Direttore Generale, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il Direttore Staff della Direzione Sanitaria Dr Alessandro Sergi CF: SRGLSN61H12F205M, (d'ora innanzi denominato "Delegato")</p> |
| AND | E |
| <p>ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS, a public health establishment registered with FINESS under number 750712184, whose SIRET number is 26750045200011, whose head office is located at 3, Avenue Victoria, Paris 4ème, France, represented by its Managing Director, Mr Martin Hirsch, Represented by: Mr Milan LAZAREVIC, Acting Director of Clinical Research, Innovation, Relations with Universities and Research Organizations (DRCI), Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France, in accordance with directorial decree authorising him to sign this contract, himself represented if necessary, by any person duly authorized to sign this agreement,</p> | <p>ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS, un ente sanitario pubblico registrato presso FINESS con il numero 750712184, il cui numero SIRET è 26750045200011, con sede legale in 3, Avenue Victoria, Paris 4ème, Francia, rappresentato dal suo amministratore delegato, Martin Hirsch, Rappresentata da: Milan LAZAREVIC, facente funzione Direttrice della Ricerca Clinica, Innovazione, Relazioni con Università e Organizzazioni di Ricerca (DRCI),), Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Parigi, Francia, in conformità con il decreto direttoriale che lo autorizza a firmare il presente contratto, egli stesso rappresentato, se necessario, da qualsiasi persona debitamente autorizzata a firmare il presente accordo,</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Hereinafter referred to as the "Sponsor"</p> <p>Having mandated the company AIXIAL whose head office is located at 4 rue Barthelemy Danjou Bat B 92100 Boulogne-Billancourt, France, registered in the Nanterre Register under the number 752 108 134, represented by its Department director, Stéphane THERESE, mandated to sign and execute this agreement on behalf of the Sponsor pursuant to the letter of delegation attached hereto in Exhibit C,</p> <p><i>Hereinafter referred to as the "CRO"</i></p> <p>AIXIAL has engaged Hippocrates Research Srl, Contract Research Organization headquartered in Via XX Settembre no. 30/12, 16121 Genova, Italy, tax code and VAT no. 02853730279 (hereinafter the "Local CRO") to act on behalf of the Sponsor to manage ethical activities and monitoring activities as detailed in the letter of delegation attached hereto in Exhibit D;</p> <p>Whereas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "A reduced dose of thrombolytic treatment for patients with intermediate high-risk acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial (PEITHO-3, Pulmonary Embolism International THrOmbolysis trial)" (hereinafter referred to as the "Trial"), relating to the Protocol version no. 2.0 of April 19, 2021 and its subsequent amendments, duly approved (hereinafter referred to as the "Protocol"), EudraCT code no.2018-000816-96 at the Entity, under the responsibility of Dr. VANNI Simone, in | <p>Di seguito denominato "Sponsor"</p> <p>Avendo incaricato la società AIXIAL con sede legale in 4 rue Barthelemy Danjou Bat B 92100 Boulogne-Billancourt, Francia, iscritta al Registro di Nanterre con il numero 752 108 134, rappresentata dal suo Direttore di dipartimento, Stéphane THERESE, incaricato di firmare ed eseguire il presente accordo per conto dello Sponsor ai sensi della lettera di delega allegata al presente documento nell'Allegato C,</p> <p>Di seguito denominata "CRO"</p> <p>AIXIAL ha incaricato la società Hippocrates Research Srl, organizzazione di ricerca a Contratto con sede legale in Via XX Settembre 30/12 16121 Genova, Italia, CF-P. IVA 0285373027 (di seguito "CRO locale") di agire per conto dello Sponsor per a svolgere le attività etiche e attività di monitoraggio come dettagliato nella lettera di delega allegata all'Allegato D</p> <p>Premesso che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Terapia trombolitica a dose ridotta per i pazienti con embolia polmonare acuta a rischio intermedio-alto: uno studio randomizzato controllato (PEITHO-3, Pulmonary Embolism International THrOmbolysis trial)" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 2.0_del 19 aprile 2021_e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2018-000816-96 presso l'Ente, sotto la responsabilità |
|--|--|

| | |
|--|---|
| <p>her capacity as the Scientific Director of the trial covered by this Contract (hereinafter referred to as the “Principal Investigator”), at SOC Medicina d'Urgenza - Dipartimento Emergenza e Area Critica– Ospedale S.Giuseppe di Empoli (hereinafter referred to as the “Trial Centre”);</p> <ul style="list-style-type: none"> - the Sponsor fulfils the requirements set out in art. 1, paragraph 2, subparagraphs a) and b) of the MD of 17/12/2004; - the Sponsor has appointed Prof. Olivier Sanchez 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 participating 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 including compliance with current legislation regarding the conflict of interest; - except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall | <p>del Dott. Simone VANNI, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso SOC Medicina d'Urgenza - Dipartimento Emergenza e Area Critica – Ospedale S.Giuseppe di Empoli (di seguito “Centro di sperimentazione”);</p> <ul style="list-style-type: none"> - il Promotore risponde ai requisiti fissati dall’art.1, comma 2 lettere a) e b) del DM 17/12/2004; - il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Prof. Olivier Sanchez. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente; - il Centro Sperimentale partecipante 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, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi; |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>only conduct the Trial on its own facilities;</p> <ul style="list-style-type: none"> - the Entity has the equipment necessary to execute the Trial in accordance with the Protocol; <p>pursuant to Clause 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, on 31st of May 2022, the Sponsor/CRO obtained the Single Opinion in favour of the execution of the Trial from the Ethics Committee of Insubria, Coordinating Ethics Committee for the Trial in Italy, on and the competent Ethics Committee Area Vasta Centro della Regione Toscana expressed, on 4 October 2022, its opinion in favour of the conduct of the Trial by accepting the favourable Single Opinion mentioned above;</p> <ul style="list-style-type: none"> - the trial is aimed at improving clinical practice as an integral part of healthcare and not for industrial purposes, in consistency with the provisions set out in the Ministerial Decree of 17th December, 2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria" e del DECRETO LEGISLATIVO 14 maggio 2019, n. 52 e successive modificazioni (LEGGE 17 luglio 2020, n. 77) | <ul style="list-style-type: none"> - 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; <p>ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 31/05/2022, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico dell'Insubria, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia, e in data 04/10/2022 il Comitato Etico Area Vasta Centro della Regione Toscana ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali, coerentemente con quanto previsto nel Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria" e del DECRETO LEGISLATIVO 14 maggio 2019, n. 52 e successive modificazioni (LEGGE 17 luglio 2020, n. 77) |
|--|--|

| | |
|--|--|
| <p>Clause 1 – Introductory statements</p> <p>1.1 The introductory statements, the Protocol – 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 Contract.</p> <p>Clause 2 – Subject</p> <p>2.1 The Sponsor/CRO hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Contract, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Contract/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.</p> <p>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 clinical drugs trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.</p> <p>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 current rules of good clinical practice, and in accordance with the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.</p> | <p>Clausola 1 – Premesse</p> <p>1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non 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.</p> <p>Clausola 2 - Oggetto</p> <p>2.1 Il Promotore/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.</p> <p>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 sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.</p> <p>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, 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.</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>2.4 By signing this Contract, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.</p> <p>2.5 The Sponsor and the Principal Investigator have an obligation to protect patients' safety and, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the Study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), even without the necessary approval of the Ethics Committee and the Competent Authority, subject to the Sponsor's obligation to inform the Ethics Committee and the Competent Authority immediately of any new events, the measures taken, and the programmed measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws.</p> <p>2.6</p> <p>As the Trial involves the competitive enrolment of patients, the Entity expects to include approximately 15 patients, with a global maximum of 650 patients eligible for the Trial, and limited to the terms provided for by the Sponsor.</p> <p>The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Centre, apart from</p> | <p>2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.</p> <p>2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.</p> <p>2.6</p> <p>Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 15 soggetti, con il limite del numero massimo di 650 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.</p> <p>Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di</p> |
|---|---|

patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will notify the Entity accordingly.

2.7 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 provision, to keep the documentation for a period of seven years (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor is obligated to inform the Centre 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.

2.8 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 Clause 32 of said Regulation (EU) No. 679/2016 and shall carry out any security checks as required by ISO 27001 as amended to protect the data, information and documents (both printed and digital).

pazienti inclusi presso l’Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all’Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 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 documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l’obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l’avvenuta scadenza del termine dell’obbligo di conservazione (solo se richiesto). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.8 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 27001 e sue successive modificazioni, a protezione di

| | |
|---|--|
| <p>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>2.9 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>Clause 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 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</p> | <p>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>2.9 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>Clausola 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 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</p> |
|---|--|

| | |
|---|---|
| <p>the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical drug trials.</p> <p>3.3 This agreement is made between the Sponsor/CRO and the Entity. The Sponsor/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 which is the subject of this Contract, the Investigator, in defence of the independence and impartiality of the clinical trial, should declare to the facility where the clinical trial is being conducted, prior to and during performance of the trial itself, his/her own financial interests, his/her spouse or partner or relative up to second degree, as well as relations of dependence, consultation or co-operation, in any respect, with the financing party, at whatever stage of the trial they are set up. The Ethics Committee should assess this declaration as well as the absence of shareholdings in the capital of the pharmaceutical company which owns the medicinal product under study, the investigator, and his/her spouse or partner both prior to and at times after the start of the trial, if new conflicts of interest occur.</p> <p>3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor/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</p> | <p>responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.</p> <p>3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l'Ente. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato 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, lo sperimentatore, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, dovrà dichiarare alla struttura presso la quale si svolge lo studio clinico, preventivamente e durante l'esecuzione della Sperimentazione stessa, gli interessi finanziari propri, del coniuge o del convivente o di parente entro il secondo grado, nonché rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con il finanziatore, in qualunque fase dello studio vengano a costituirsi. Il Comitato Etico dovrà valutare questa dichiarazione oltre all'assenza di partecipazioni azionarie nel capitale dell'azienda farmaceutica titolare del farmaco oggetto di studi, dello sperimentatore, e del suo coniuge o convivente sia preventivamente che in momenti successivi all'inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti d'interesse.</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 il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO</p> |
|---|---|

| | |
|---|---|
| <p>Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that they will accept the terms and conditions of this Contract 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.</p> <p>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 Contract in accordance with the provisions of Clause 7.</p> <p>3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient in accordance with the current laws on clinical trials, and also in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the Italian enacting laws (legislative decree 196 of 30 June 2003 as amended by legislative decree 101 of 10 August 2018).</p> <p>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 Clause 11 below.</p> <p>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 inform the Sponsor/CRO of any serious adverse events, subject to any other</p> | <p>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.</p> <p>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, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 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).</p> <p>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. 11.</p> <p>3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di</p> |
|---|---|

| | |
|---|---|
| <p>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: pregnancy) 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.</p> <p>3.8 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Trial in accordance with the highest standards of diligence.</p> <p>3.8.1 The Principal Investigator shall keep all of the Case Report Forms (CRF), 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.</p> <p>3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor/CRO by the date indicated in the trial Protocol.</p> <p>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</p> | <p>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 gravidanza) 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.</p> <p>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.</p> <p>3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) 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.</p> <p>3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (queries) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.</p> <p>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 materia di</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <p>privacy are respected.</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.</p> <p>3.9 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>3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.</p> <p>3.11 The Entity or the Sponsor guarantees that the biological samples (blood, urine, saliva etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and of the current regulations.</p> <p>Clause 4 - Trial Drugs and Materials</p> <p>4.1 The Sponsor guarantees, directly or indirectly, but under its own</p> | <p>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</p> <p>3.9 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>3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p> <p>3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa.</p> <p>Clausola 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali</p> <p>4.1. Il Promotore garantisce, direttamente o indirettamente ma sotto la propria supervisione, la fornitura gratuita del</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>supervision, the supply free of charge of the medicinal product Alteplase and Alteplase Placebo, not used in accordance with the MA, subject to a specific contractual agreement of support signed with the pharmaceutical company Boehringer Ingelheim, which shall provide the medicinal product itself free of charge.</p> <p>4.2 The Medicinal Products must be sent by the Sponsor /CRO to the Pharmacy of the Entity which will provide for their registration, appropriate storage and delivery to the Principal Investigator, as required by the Protocol and current legislation.</p> <p>4.3 The Medicinal Products must be provided with an appropriate transport document for the Pharmacy, with a description of the type of drug, its quantity, batch of preparation, storage requirements, expiry date and references to the Trial (protocol code, Principal Investigator and Trial Centre concerned).</p> <p>4.4 The Entity and the Principal Investigator shall use the Medicinal Products and Materials provided by the Promoter solely in the context of and for the performance of the Trial. The Entity shall not transfer or cede to any third party the Medicinal Products and Materials provided by the Sponsor under this Agreement.</p> <p>4.5 The Entity undertakes to return to the Sponsor expired or unused medicines provided by the Sponsor for the study. Used medicinal products will</p> | <p>farmaco Alteplase e Aleteplase Placebo, non utilizzato in accordo all'AIC, subordinatamente a specifico accordo contrattuale di supporto stipulato con l'Azienda farmaceutica Boehringer Ingelheim che fornirà il farmaco stesso gratuitamente.</p> <p>4.2 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.</p> <p>4.3 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).</p> <p>4.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.</p> <p>4.5 L'Ente si impegna a restituire allo Sponsor i medicinali scaduti o non utilizzati forniti dallo Sponsor per lo studio. I medicinali usati saranno distrutti dall'Ente</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <p>be destroyed by the Entity with reimbursement of expenses to be paid by the Sponsor / CRO, according to the amounts provided for in Annex 2 – reference: "Pharmacy destruction fee".</p> <p>Clause 5 - Free loan for use (<i>where applicable</i>)</p> <p>Not applicable Clause</p> <p>Clause 6 – Remuneration</p> <p>6.1 The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose treatment 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, outside that estimated for normal clinical practice, and the costs to cover all the related activities, is € 577,50 (five hundred and seventy-seven/50 euros) per patient (a total of € 8.662,50 , eight thousand six hundred and sixty-two/50 euros for 15 patients) as specified in more detail in the Budget annexed in Annex A, Part 1.</p> <p>6.2 The CRO will pay the amount due under the terms of this clause on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.</p> <p>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, the treatments carried out according to the Protocol, and in the presence of the duly completed eCRF duly compiled and validated by the Sponsor/CRO based on the activities carried out.</p> <p>6.3</p> <p>The Entity will not receive any</p> | <p>con rimborso spese a carico dello Sponsor/CRO, secondo gli importi previsti nell'Allegato 2 – riferimento: "Pharmacy destruction fee".</p> <p>Clausola 5 - Comodato d'uso (ove applicabile)</p> <p>Non applicabile</p> <p>Clausola 6 – Corrispettivo</p> <p>6.1 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 al di fuori di quanto previsto per la normale pratica clinica e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 577,50 (cinquecentosettantasette/50 euro) per paziente e (complessivi € 8.662,50 (ottomilaseicentosessantadue/50 euro) per n. 15 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).</p> <p>6.2 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.</p> <p>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, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.</p> <p>6.3 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| <p>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 clinical drug trials. 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 Contract, if not agreed with the Sponsor.</p> <p>6.4 The Sponsor/CRO shall also reimburse the Entity with all the additional costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the above payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the trial. The reimbursement will only be paid on condition that such activities and costs have been properly communicated, with justification, and have been documented in writing to the Sponsor/CRO and approved in writing by the Sponsor/CRO, and provided that the patient's personal data is communicated in anonymized form.</p> <p>6.5 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the Sponsor/CRO may supplement this Contract by authorising the appropriate increase to the attached Budget.</p> <p>6.6 In accordance with the 2018 Budget Act (paragraph 909) requiring mandatory e-invoicing for sales of</p> | <p>delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. 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.</p> <p>6.4 Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.</p> <p>6.5 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.</p> <p>6.6 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>goods and services among private individuals, the Entity shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format. Invoices are to be sent through the interchange system (SDI).</p> <p>The Sponsor/CRO shall provide the data necessary for the issue of the e-invoice:</p> <p>AIXIAL to the attention of Comptabilité AIXIAL</p> <p>4 rue Barthelemy Danjou, Bat B, 92100 Boulogne-Billancourt, France</p> <p>VAT: FR42752108134</p> <p>Invoice to be sent via email to: comptabilite fournisseurs sous-traitance@alten.fr</p> <p>6.7 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 the activities performed or costs incurred by including the Patients in the Trial, which the Sponsor/CRO is obligated to pay for.</p> <p>Clause 7 - Term, Withdrawal and Cancellation</p> <p>7.1 Term - This Contract shall take effect from the date of the last</p> | <p>cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).</p> <p>Il Promotore/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:</p> <p>AIXIAL all'attenzione di Comptabilité AIXIAL</p> <p>4 rue Barthelemy Danjou, Bat B, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia</p> <p>VAT: FR42752108134</p> <p>Le fatture dovranno essere inviate tramite email all'indirizzo: comptabilite fournisseurs sous-traitance@alten.fr</p> <p>6.7 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 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>Clausola 7 - Durata, Recesso e Risoluzione</p> <p>7.1 Durata - Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| <p>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>Without affecting the foregoing provision this Contract shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.</p> <p>7.2 Withdrawal by the Entity - The Entity may reserves the right to withdraw from this Contract by means of 30 days' prior notice in writing, sent to the Sponsor/CRO by recorded delivery letter or certified email, in the following cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insolvency of the Sponsor/CRO, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor/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; - the sale of all or part of the assets of the Sponsor/CRO to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors. <p>The prior notice shall take effect from the time when the Sponsor/CRO receives the above communication.</p> <p>7.3 Withdrawal by the Sponsor - The Sponsor/CRO, in accordance with Clause 1373, paragraph two, of the Italian Civil Code, may withdraw from this Contract at any time for justifiable reasons, by sending 30-day's prior</p> | <p>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>7.2 Recesso dell’Ente - 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"> - insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/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; <p>cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.</p> <p>Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.</p> <p>7.3 Recesso del Promotore - Il Promotore/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,</p> |
|--|---|

notice in writing by recorded delivery letter or certified email. The notice shall take effect from the time when the Entity receives such communication.

In the event of withdrawal by the Sponsor/CRO, the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notice of withdrawal shall remain in effect. In particular, the Sponsor/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 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.

7.4 Cancellation - Either Party may interrupt the Trial at any time with immediate effect, in accordance with the provisions of Clause 2 paragraph 5, 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 Sponsor/CRO will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.

7.5 It is also agreed that the early termination of the Contract, for justifiable reasons, shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.

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 Promotore/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, 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.

7.4 Risoluzione - Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, 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, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

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

7.6 This Contract shall cease to have effect automatically pursuant to Clause 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 Clause 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.

7.7 If this Contract 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 Sponsor/CRO any amounts already paid in relation to activities that were not completed.

7.8 In all cases of interruption or termination of this Contract, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, and continuity of treatment shall be guaranteed if considered clinically necessary and where appropriate.

Clause 8 - Insurance cover

8.1 The Sponsor/CRO confirms that it has taken out a third party liability insurance policy (no. 390-01589755-30023, with the insurer HDI-GLOBAL SE) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial

7.6 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.

7.7 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 al Promotore/CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

7.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria e ove appropriato, la continuità terapeutica.

Clausola 8 - Copertura assicurativa

8.1 Il Promotore/CRO dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. 390-01589755-30023, con la Compagnia HDI-GLOBAL SE) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di

| | |
|--|---|
| <p>described in this contract according to the provisions set out in the M.D. of 14 July 2009). The Ethics Committee considered the insurance policy to be in compliance with the provisions of the law, adequately protecting the patients taking part in the Trial.</p> <p>8.2 Subject to the provisions of law no. 24 of 8 March 2017, the insurance cover provided by the Sponsor is guaranteed with regard to the civil liability of the Sponsor, the healthcare facility at which the Trial will take place, the Principal Investigator, and the other investigators involved at the Entity's Centre.</p> <p>8.3 The Sponsor is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above.</p> <p>8.4 In particular, in the event that the Sponsor intends to withdraw from the Contract, the Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the cover of the patients already included in the clinical trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Clause 2 para. III of M.D. of 17/07/09.</p> <p>8.5 The Entity is required to disclose the existence of MEDMAL policies (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with Clause 1910 of the Italian Civil Code.</p> <p>8.6 If the insurance certificate does not cover the whole term of the trial, before its expiry date the Sponsor undertakes to renew the insurance cover and to send a copy of the renewal to the Ethics Committee and to the Entity.</p> | <p>eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione di cui al presente contratto, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.</p> <p>8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.</p> <p>8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.</p> <p>8.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 17/07/09.</p> <p>8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.</p> <p>8.6 Qualora il certificato assicurativo non copra tutta la durata dello studio, entro la sua scadenza il Promotore si impegna al rinnovo della copertura assicurativa e ad inviare copia del rinnovo al Comitato Etico e all'Ente.</p> |
|--|---|

Clause 9 - Final report, ownership and use of results

9.1 The Sponsor will publish the results of the Study even if the results are negative.

9.2 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.

9.3 All the data deriving from the execution of the Trial and in pursuit of its objectives, processed in accordance with Clause 11, and the results of the Trial, is the exclusive property of the Sponsor.

If the Sponsor takes any subsequent action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide all the assistance and documentary support necessary for that purpose.

9.4 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).

9.5 The provisions of this clause will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Contract.

Clausola 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

9.2 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.

9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

A fronte di una eventuale successiva 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.

9.4 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).

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

Clause 10 - Secrecy and dissemination of data

10.1 By signing this Contract, 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" under the terms of Clauses 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 assignees.

10.2 The Parties are obliged adequately and accurately to 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 Clause 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on

Clausola 10 Segretezza e Diffusione dei dati

10.1 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.

10.2 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/CRO, 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.

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

| | |
|---|--|
| <p>the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Contract.</p> <p>10.3 To ensure that the data processing is correct and accurate, the Principal Investigator will send the Sponsor/CRO 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/CRO 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.</p> <p>10.4 The Sponsor/CRO 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</p> | <p>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.</p> <p>10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/CRO 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/CRO 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.</p> <p>10.4 Il Promotore/CRO 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</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p>confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.</p> <p>10.5 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 90 days.</p> <p>10.6</p> <p>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 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.</p> <p>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 <u>18</u> months (<i>at least twelve months under the current regulations</i>) 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 Clause.</p> <p>Clause 11 - Personal data protection</p> <p>11.1 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 clauses 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").</p> | <p>protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.</p> <p>10.5 Il Promotore/CRO, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.</p> <p>10.6 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 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.</p> <p>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.</p> <p>Clausola 11 - Protezione dei dati personali</p> <p>11.1 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 sperimentazione 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</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>11.2 The terms used in this clause, in the Contract, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the clinical trial shall be construed and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.</p> <p>11.3 The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of Clause 4 paragraph 17 of the GDPR. Clause</p> <p>11.4 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; 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 Clause 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 Clause 9 of the GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Clause 5 paragraph 1 of the GDPR.</p> <p>11.5 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</p> | <p>seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").</p> <p>11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.</p> <p>11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.</p> <p>11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione; 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 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.</p> <p>11.5 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</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>guarantee an adequate level of data protection.</p> <p>11.6 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 clause, by the data controller.</p> <p>11.7 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Clause 29 of the GDPR and as a designated party for the purposes of Clause 2 of the Code.</p> <p>11.8 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.</p> <p>11.9 After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for</p> | <p>necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.</p> <p>11.6 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.</p> <p>11.7 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.</p> <p>11.8 Lo Sperimentatore principale 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.</p> <p>11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente</p> |
|---|---|

participation in the Trial and also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.

11.10 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 Clauses 33 and 34 GDPR.

Clause 12- Amendments

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

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

Clause 13 - Anti-corruption provisions

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

13.2 Where applicable, 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. 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

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.

11.10 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.

Clausola 12 - Modifiche

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

12.2 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.

Clausola 13 - Disciplina anti-corrruzione

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

13.2 Ove applicabile, 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. 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

| | |
|--|---|
| <p>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.</p> <p>13.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan.</p> <p>13.4 The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this clause by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.</p> <p>13.5 The CRO and the Sponsor may disclose the terms of this Contract or any amendments thereto for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.</p> <p>13.6 The violation of any provisions of this clause shall constitute serious breach of this Contract pursuant to Clause 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.</p> <p>Clause 14 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting</p> <p>14.1 This Contract is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Contract 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</p> | <p>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.</p> <p>13.3 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 il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.</p> <p>13.4 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.</p> <p>13.5 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.</p> <p>13.6 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.</p> <p>Clausola 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto</p> <p>14.1 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</p> |
|--|---|

or indirectly from the signing of this Contract 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.

14.2 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.

Clause 15 - Fiscal obligations

15.1 This Contract is signed digitally or paper in accordance with Clause 24 of legislative decree 82/2005, in accordance with the provisions of Clause 15 paragraph 2A of Law 241/1990 as supplemented by Clause 6, decree law 18/10/2012, no. 179, converted into Law no. 22 of 17/12/2012.

All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Contract, including the stamp duty on the digital original as referred to in Clause 2 of the table in Annex A, *where applicable* – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.

Clause 16 – Governing law and Jurisdiction

16.1 This Contract is governed by the laws of Italy.

16.2 The court in the place of execution of this Contract shall have sole jurisdiction in respect of any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and

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.

14.2 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 al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.

Clausola 15 - Oneri fiscali

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale oppure cartacea ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22.

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, ove applicabile, – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

Clausola 16 Legge regolatrice e Foro competente

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

16.2 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 del

execution thereof, subject to the Parties' undertaking to attempt an extrajudicial conciliation before referring the matter to the court.

, _____ / _____ / _____
12-Dec-2022 | 13:54 CET

For the CRO

President / CEO / Legal Representative
Stephane Therese

Signature

DocuSigned by:
Stephane Therese
Nom du signataire : Stephane Therese
Motif de la signature : J'approuve ce document
Heure de signature : 12-Dec-2022 | 13:52 CET
AB57BE6299204D678CCC3591DC50F0A4

, _____ / _____ / _____

For the Entity

Director of the Health Department
Dr. Alessandro Sergi, MD

Signature

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

, _____ / _____ / _____
12-Dec-2022 | 13:54 CET

For the CRO

luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

li 12/Dec-2022 | 13:54 CET

Per la CRO

Il Presidente/Amministratore
Delegato/Rappresentante legale
Stephane Therese

Firma

DocuSigned by:
Stephane Therese
Nom du signataire : Stephane Therese
Motif de la signature : J'approuve ce document
Heure de signature : 12-Dec-2022 | 13:53 CET
AB57BE6299204D678CCC3591DC50F0A4

, li ___/___/_____

Per l'Azienda USL Toscana Centro
il Direttore Staff della Direzione Sanitaria
Dr Alessandro Sergi

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

li 12/Dec-2022 | 13:54 CET

Per la CRO

Il Presidente / Amministratore
Delegato/Rappresentante legale

President / CEO / Legal Representative
Stephane Therese

Signature

DocuSigned by:

Stephane Therese

Nom du signataire : Stephane Therese

Motif de la signature : J'approuve ce document

Heure de signature : 12-Dec-2022 | 13:53 CET

AB57BE6299204D678CCC3591DC50F0A4

For the Entity

Director of the Health Department

Dr. Alessandro Sergi, MD

Signature

Exhibit A - Budget attached to the 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: A reduced dose of thrombolytic treatment for patients with intermediate high-risk acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial (PEITHO-3)
- Eudract number: 2018-000816-96
- Study phase: III
- Protocol code, version and date: P160924, Italian version 1.0 dated 07 March 2022
- Sponsor: Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Clinical Research and Innovation Direction (DRCI), Hôpital Saint-Louis,

Stephane Therese

Firma

DocuSigned by:

Stephane Therese

Nom du signataire : Stephane Therese

Motif de la signature : J'approuve ce document

Heure de signature : 12-Dec-2022 | 13:54 CET

AB57BE6299204D678CCC3591DC50F0A4

**Per l'Azienda USL Toscana Centro
il Direttore Staff della Direzione Sanitaria
Dr Alessandro Sergi**

Firma

ALLEGATO A – Budget allegato alla convenzione economica (ove applicabile)

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

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo Terapia trombolitica a dose ridotta per i pazienti con embolia polmonare acuta a rischio intermedio-alto: uno studio randomizzato controllato (PEITHO-3)
- Numero Eudract: 2018-000816-96
- Fase dello studio: III
- Codice Protocollo, Versione e data: P160924, italiana versione 1.0 del 07 Marzo 2022
- Promotore Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Clinical Research and Innovation Direction (DRCI), Hôpital Saint-Louis, avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris,

| | |
|---|--|
| <p>avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris, France – contact: Aurélie Guimfack, +33 144841798, aurelie.guimfack@aphp.fr</p> <ul style="list-style-type: none"> - CRO: AIXIAL - Bâtiment CRISCO, 3-5 Avenue de la Cristallerie, 92310 Sèvres , France contact: Sandy Adam, +33 147124714, sandy.adam@aixial.com - Principal Investigator Dr. Simone VANNI, SOC Medicina d’urgenza San Giuseppe, Ospedale San Giuseppe - Azienda USL Toscana Centro, Viale Boccaccio, 50053 EMPOLI, Italy, +39 057 1706959, simone2.vanni@uslcentro.toscana.it - Number of patients expected at international, national and centre level: 650 patients in the whole study, 120 in Italy and about 15 patients/site (competitive enrolment) - Duration of study: 72 months | <p>France – contatto: Aurélie Guimfack, +33 144841798, aurelie.guimfack@aphp.</p> <ul style="list-style-type: none"> - CRO: AIXIAL - Bâtiment CRISCO, 3-5 Avenue de la Cristallerie, 92310 Sèvres, France – contatto: Sandy Adam, +33 147124714, sandy.adam@aixial.com - Sperimentatore Principale Dr. Simone VANNI, SOC Medicina d’urgenza San Giuseppe, Ospedale San Giuseppe - Azienda USL Toscana Centro, Viale Boccaccio, 50053 EMPOLI, Italia, +39 057 1706959, simone2.vanni@uslcentro.toscana.it - Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro: 650 pazienti totali, 120 in Italia e circa 15 pazienti/centro (arruolamento competitivo) - Durata dello studio: 72 mesi |
|---|--|

A2. Costs and payments

Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study

| FIXED FEES | | | | | | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------|---|--|--|
| Start-up/Administrative fee | 150 € | | | | | |
| Start-up fee Pharmacy | 150 € | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Provisional number of patients for the centre | | | 15 | | | |
| | | | | | | |
| Description of acts done and services provided: | | | | | | |
| | limit of occurrence | costs or additional costs | unit amount € | Number of items per patient or for the centre | Total cost for a patient or the centre € | Total for the number of patients from the centre or for the centre € |
| <u>Examination time for screening patient : preparation of examinations: organisation and scheduling of acts within the protocol, hospitalisation, etc., informing patient on practical progress of research examinations => completion of CRF (Case Report Form) including recital of patient's antecedents, recovery of source data, answering queries,</u> | per patient | cost | 120,00 € | 1 | 120,00 € | 1 800,00 € |
| <u>Consultation for Inclusion: doctor informing patient and obtaining consent 1 hour medical time</u> | per patient | cost | 120,00 € | 1 | 120,00 € | 1 800,00 € |
| <u>Follow up consultation: at D30, M6 and M24 including CRF completion, answer queries etc.</u> | per patient | cost | 90,00 € | 3 | 270,00 € | 4 050,00 € |
| <u>Questionnaire utilization of health care resources: at D30 and M6</u> | per patient | cost | 20,00 € | 2 | 40,00 € | 600,00 € |

| SONOGRAPHY | | | | | | |
|---|-----------------|------|------------|---|------------|-----------------|
| Transthoracic echocardiography: at M24 | per examination | cost | 70,00 € | 1 | 70,00 € | 1 050,00 € |
| PHARMACY | | | | | | |
| IP management (accountability, T°follow up, storage...) | per site | cost | 1 000,00 € | 1 | 1 000,00 € | 1 000,00 € |
| IP receipt and supply to investigative department | per patient | cost | 27,50 € | 1 | 27,50 € | 412,50 € |
| Pharmacy destruction fee | per site | cost | 80,00 € | 1 | 80,00 € | 80,00 € |
| total cost per patient | | | | | 577,50 € | |
| TOTAL | | | | | | 11 093 € |

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

| TARIFFE FISSE | | | | | | |
|--|-------|--|----|--|--|--|
| Tariffa di avvio/amministrativa | 150 € | | | | | |
| Tariffa di avvio farmacia | 150 € | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Numero provvisorio di pazienti per il centro | | | 15 | | | |
| | | | | | | |
| Descrizione atti eseguiti e servizi forniti: | | | | | | |

| | limite di occorrenza | costi o costi aggiuntivi | quantità unitaria € | Numero di voci per paziente o per centro | Costo totale per un paziente o per il centro € | Totale per numero di pazienti dal centro o per il centro € |
|---|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|--|---|
| Tempo di visita per lo screening del paziente: Preparazione delle visite: organizzazione e programmazione di ciascun atto nel protocollo, ricovero, ecc., informazione al paziente sui progressi pratici delle analisi della ricerca=> completamento del CRF (Case Report Form) compresa la specifica di anamnesi del paziente, recupero della fonte dei dati, risposta alle domande, | per paziente | costo | 120,00 € | 1 | 120,00 € | 1 800,00 € |
| Consulto per l'inclusione: medico che informa il paziente e ottiene il consenso, 1 ora di tempo medico | per paziente | costo | 120,00 € | 1 | 120,00 € | 1 800,00 € |
| Consulto di follow-up: al G30, M6 e M24 compresi completamento del CRF, risposta alle domande, ecc. | per paziente | costo | 90,00 € | 3 | 270,00 € | 4 050,00 € |
| Uso del questionario delle risorse sanitarie: al G30 e al M6 | per paziente | costo | 20,00 € | 2 | 40,00 € | 600,00 € |
| ECOGRAFIA | | | | | | |
| Ecocardiografia transtoracica: al M24 | per visita | costo | 70,00 € | 1 | 70,00 € | 1 050,00 € |
| FARMACIA | | | | | | |
| Gestione IP (rendicontazione, T°follow-up, conservazione...) | per centro | costo | 1 000,00 € | 1 | 1 000,00 € | 1 000,00 € |
| Ricevuta IP e fornitura a dipartimento di ricerca | per paziente | costo | 27,50 € | 1 | 27,50 € | 412,50 € |
| Tariffa distruzione farmacia | per centro | costo | 80,00 € | 1 | 80,00 € | 80,00 € |
| Costo totale per paziente | | | | | 577,50 € | |
| TOTALE | | | | | | 11 093 € |

Part 2 Additional costs for instrumental tests and/or lab tests to be carried out according to the Tariff

- *Breakdown of additional costs* (the amounts payable for the services may be updated or revised following decisions/measures taken by the region of Toscana

and will apply from the effective date of those decisions/measures):

| TARIFF CODE not expected | DESCRIPTION OF TEST | NO. OF TESTS PER PATIENT | AMOUNT € + VAT if applicable |
|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|
|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|

A 3. Insurance cover:

- Specify:

- Policy number: 390-01589755-30023
- Start date: 19 October 2021
- Expiry date: 19 October 2027
- Cover limits for each protocol and patient: 7.500.000 € (seven million and five hundred thousand/ 00 euros) / 1.000.000 € (one million/ 00 euros)
- Tail coverage: The insurance policy is effective for damages that occurred within 24 (twenty-four) months from the date of conclusion of the trial and/ or the present policy and for

Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario

Dettaglio dei costi aggiuntivi (gli importi indicati relativi alle prestazioni potranno subire aggiornamenti e revisioni a seguito di atti/disposizioni adottati dalla Regione Toscana e che trovano applicazione dalla data di decorrenza dagli stessi atti):

| COD TARIFFARIO NON PREVISI | DESCRIZIONE ESAME | N. PRESTAZIONI a paziente | IMPOR TO + iva se applicabile |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|
|--------------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|

A 3. Copertura assicurativa:

- Indicare gli estremi:

- N. polizza 390-01589755-30023
- Decorrenza 19 Ottobre 2021
- Scadenza 19 Ottobre 2027
- Copertura della codapostuma: La copertura si intende valida ed operante per i danni verificatisi durante il periodo di validità del presente contratto, purché si siano manifestati non oltre 24 mesi dal termine della sperimentazione e/o della presente polizza, per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre 36 mesi dal termine della sperimentazione stessa.
- Per “dal termine della sperimentazione” si intende quanto stabilito dal DM 14.07.09 all’Art. 1.3.
- Eventuali franchigie: Nessuna
- Esclusioni

which the request for claim is presented within 36 (thirty six) months from the date of conclusion of the trial.

- "From the end of the study" means the provisions of Ministerial Decree 14.07.09 in Art. 1.3.
- Possible deductibles: None
- Exclusions

The warranty does not operate:

for studies not regularly authorized and / or carried out intentionally in a manner different from that authorized by the competent Authorities;

for damages that are not in causal relationship, within the terms established by applicable laws and decrees, with the insured study;

for damage to pregnant women and/or for genetic malformations to the foetus, if the protocol and informed consent do not indicate the preventive measures to be taken during the trial;

for complaints that the tested product does not achieve its intended curative purposes;

e) for claims arising from the use of systems, machinery and chemical or nuclear substances that are not in accordance with the law;

f) for complaints due to immunodeficiency acquired by HIV or to incorrect and/or undiagnosed of that syndrome;

g) the guarantee does not apply to damage resulting from the use of invasive and surgical activities, except in the case of intramuscular, intravenous, intradermal, subcutaneous injections and blood samples.

La garanzia non opera:

- a) per sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti;
- b) per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dalle leggi e dai decreti applicabili, con la sperimentazione assicurata;
- c) per danni a donne in stato di gravidanza e/o per malformazioni genetiche al feto, se nel protocollo e nel consenso informato non vengono indicate le misure di prevenzione da adottare durante la sperimentazione;
- d) per reclami dovuti al fatto che il prodotto in sperimentazione non realizzi gli scopi curativi previsti;
- e) per reclami derivanti dall'uso di sistemi, macchinari e sostanze chimiche o nucleari che non sono a norma di legge;
- f) per reclami dovuti ad immunodeficienza acquisita da HIV o ad errata e/o mancata diagnosi di tale sindrome;
- g) la garanzia non opera per i danni derivanti dall'impiego di attività invasive e chirurgiche, salvo si tratti di iniezioni intramuscolari, endovenose, intradermiche, sottocutanee e prelievi del sangue.

“Esclusione di Coronavirus, Filovirus, Epidemia e / o Pandemia

In aggiunta alle esclusioni di cui all'art. 2.9, la presenta Polizza esclude qualsiasi danno, lesione, perdita, interruzione e/o interferenza causata direttamente

"Exclusion of Coronavirus, Filovirus, Epidemic and / or Pandemic

In addition to the exclusions referred to in art. 2.9, this Policy excludes any damage, injury, loss, interruption and/or interference caused directly or indirectly by, or arising out of, or in connection with or attributable to:

a) any Coronavirus, including but not limited to COVID-19, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or MERS-CoV.

b) any Filovirus, including but not limited to Ebola or Marburg.

(c) any epidemic or pandemic which constitutes a threat to human health or property, whether or not an epidemic and/or pandemic has been officially declared;

(d) any mutation, variation, fear or threat of a), (b) and (c) referred to above or similar or equivalent in the future.

A4. Liquidation and invoices

-
- The invoice must be issued at the required intervals annually based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor/CROto: al seguente indirizzo e-mail : taskforceclinica@uslcentro.toscana.it

The fee must be paid within 45 days of receipt of the invoice, by bank transfer to the following references:

o indirettamente da, o derivante da, o in connessione con o attribuibile a:

a) qualsiasi Coronavirus, incluso ma non limitato a COVID-19, Sindrome respiratoria acuta grave (SARS) o MERS-CoV.

b) qualsiasi Filovirus, incluso ma non limitato a Ebola o Marburg.

c) qualsiasi epidemia o pandemia che costituisca una minaccia per la salute o la proprietà umana, che sia stata o meno dichiarata ufficialmente un'epidemia e/o una pandemia;

d) qualsiasi mutazione, variazione, paura o minaccia di a), b) e c) sopra indicati o simili o equivalenti in futuro.

A4. Liquidazione e fatture

La fattura deve essere emessa concadenza annuale, secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO al seguente indirizzo e-mail : taskforceclinica@uslcentro.toscana.it

-Il compenso deve essere liquidato entro 45 giorni dalla ricezione della fattura mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

| | | | | |
|---|-----|-------------|--------|-------------|
| Beneficiario: Azienda USL Toscana Centro Coordinate Bancarie: Banco Popolare di Milano B.P.M. Spa – Piazza Davanzati n. 3 50123 Firenze Cod. BIC/Swift: BAPPT21N25 | | | | |
| Coordinate bancarie italiane | | | | |
| | CIN | COD. ABI | C.A.B. | N.ro Conto |
| IT 04 | S | 05034 | 02801 | 00000009615 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|--------|------------|--------------|--|--|--|--|--|-----|----------|--------|------------|--|-------|---|-------|-------|--------------|--|--|--|--|--|
| <p align="center">Beneficiary: Azienda USL Toscana Centro Coordinate Bancarie: Banco Popolare di Milano B.P.M. Spa – Piazza Davanzati n. 3 50123 Firenze Cod. BIC/Swift: BAPPIT21N25</p> | | | | | <p><i>Si precisa che nella causale dell'eventuale bonifico è importante indicare anche il numero e la data della fattura</i> <u>Nel caso in cui le coordinate bancarie subissero eventuali variazioni, faranno fede quelle riportate sulle fatture emesse dall'Azienda.</u></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td colspan="5">Coordinate bancarie italiane</td> </tr> <tr> <td>CIN</td> <td>COD. ABI</td> <td>C.A.B.</td> <td colspan="2">N.ro Conto</td> </tr> <tr> <td>IT 04</td> <td>S</td> <td>05034</td> <td>02801</td> <td>000000009615</td> </tr> </table> | | | | | Coordinate bancarie italiane | | | | | CIN | COD. ABI | C.A.B. | N.ro Conto | | IT 04 | S | 05034 | 02801 | 000000009615 | | | | | |
| Coordinate bancarie italiane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CIN | COD. ABI | C.A.B. | N.ro Conto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IT 04 | S | 05034 | 02801 | 000000009615 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><i>It should be noted that in the reason for any bank transfer it is also important to indicate the number and date of the invoice.</i> <u>In the event that the bank details undergo any changes, those reported on the invoices issued by the Company will prevail.</u></p> | | | | | <p>ALLEGATO B</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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; • 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Exhibit B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personal Data - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the "Data Subject"). An identifiable | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| <p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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, 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; • 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; | <p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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; • 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; • 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; • Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data Processor - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller; • 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; • 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; • 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; • 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 | <p>persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo; • Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica; • CRO – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica; • Monitor – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO; <p>Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.</p> |
|--|---|

individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question;

- **Biological sample** - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;
- **Sponsor/Promoter** - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;
- **CRO** – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;
- **Monitor** – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor/CRO;
- **Auditor** – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor/CRO.

Exhibit C: Delegation letter Sponsor to Aixial
Allegato C: Lettera di delega del Promotore ad Aixial



LETTER OF DELEGATION; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) TO AIXIAL

PROTOCOL NUMBER: P160924

PROTOCOL TITLE: A reduced dose of thrombolytic treatment for patients with intermediate high-risk acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial

TO WHOM IT MAY CONCERN

I, for and on behalf of the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Direction de la Recherche Clinique, de L'Innovation (DRCI) with its operational office at Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS (France), as the sponsor ("**SPONSOR**") of the above named clinical trial (hereinafter "**Clinical Trial**"), hereby authorize AIXIAL SAS, a French "Société par Actions Simplifiée", with its registered office at 4 rue Barthelemy Danjou Bat B, 92100 Boulogne-Billancourt, France ("**AIXIAL**"), to carry out tasks on behalf of SPONSOR with regards to the Clinical Trial:

Within Italy, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovenia, Spain, Switzerland and the Netherlands:

1. Project management, including but not limited to ethical committee submission, competent authority regulatory submission, preparation of clinical trial materials, monthly updates, communication and coordination with sites and sponsor, essential document management and maintenance of electronic Trial Master File;
2. Negotiate and sign clinical trial agreements with investigators and/or institutions and make payments to investigators and/or institutions;
3. Monitoring tasks, including but not limited to GCP training, site initiation visits, interim monitoring visits and close out visits.

Within Austria, France, Belgium, Canada, Germany, Italy, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovenia, Spain, Switzerland and the Netherlands:

4. PV management including but not limited to the organization of Data Safety Monitoring Board (DSMB) meetings, management of SAEs, management of Safety Letters to sites and Ethics Committees, submission of SUSARs to Competent Authorities and Sponsor, safety reporting to Sponsor, competent Authorities, and sites.

The SPONSOR shall remain responsible for ensuring the good conduct of the trials and the compliance of the final data generated by those trials.

AIXIAL shall be authorized to sub-delegate some or all activities listed above within the scope of this letter of delegation.

The delegation and authorization shall be valid until the end of the study mentioned in the subject header unless earlier revoked by the SPONSOR in writing.

SPONSOR authorizing signatory

Name: Mr Milan LAZAREVIC

Title: Acting Director of the Department of Clinical Research, and Innovation (DRCI)

Signature:

Date:



LETTER OF DELEGATION- AIXIAL TO HIPPOCRATES

PROTOCOL NUMBER: P160924

PROTOCOL TITLE: A reduced dose of thrombolytic treatment for patients with intermediate high-risk acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial

TO WHOM IT MAY CONCERN

I, for and on behalf of AIXIAL SAS, with its registered office at 4 rue Barthelemy Danjou Bat B 92100 Boulogne-Billancourt, France ("CRO"), and on behalf of the Assistance Publique -Hôpitaux de Paris (APHP) with its operational office at Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France ("SPONSOR"), hereby authorize HIPPOCRATES RESEARCH SRL, an Italian CRO, with its registered office at via XX Settembre 30/12 – 16121 Genova, ITALY, on behalf of CRO and Sponsor to conduct the following activities within Italy with regards to the study protocol referenced in the subject header:

1. Review of study documents and site trial agreement into local languages and adapt as per local requirements;
2. Prepare and make submissions to applicable authorities (Competent Authority and Ethics Committees) and all other notifications required by applicable authorities in accordance with the local requirements and regulations;
3. Negotiation and finalization with investigators and/or institutions of some budget and site trial agreements if required for specific cases;
4. Perform monitoring activities (site initiation visits, site interim monitoring visits, remote monitoring calls and site close-out visits);
5. To perform all necessary actions to accomplish the duties and functions enumerated in items above.

The SPONSOR and CRO shall remain responsible for ensuring the good conduct of the trials and the compliance of the final data generated by those trials.

The delegation and authorization shall be valid until the end of the study unless earlier revoked by the SPONSOR in writing.

AIXIAL SAS

Name: Jean-Christophe FRANOUX

Title: Managing Director

Signature:

DocuSigned by:

Jean-Christophe Franoux

Nom du signataire : Jean-Christophe Franoux

Modèle de la signature : J approuve ce document

Heure de signature : 21-févr.-2022 | 02:50 PST

DB6F23708B964D8891287F47E45BC384

Confidential

TMPL-CO-123 V1_10 AUG 2020

Page 1/1

Distinta di Pagamento Deleghe F24**Dati distinta**

Ragione sociale: **HIPPOCRATES RESEARCH S.R.L.**
N. deleghe: **1**
Totale distinta: **192,00 EUR**
Autorizzata da: **DANIELE ENOTARPI - 12/12/2022;**

Banca: **BANCO BPM S.P.A.**
Stato distinta: **Autorizzata**

Parametri di Ricerca

Criteri: **Contribuente: Tutti**

| Data pagamento | Contribuente | C.F. Contribuente | ABI - CAB - Conto | Saldo delega | Indirizzo |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 13/12/2022 | Hippocrates Research srl | 02853730279 | 05034 - 01424 - 000000001570 | 192,00 EUR | Genova GE, Via Venti Settembre 30 |

Assistenza Clienti

Numero Verde: **800.607.227**
Dall'estero: **+39 02.43371097**




Certificate Of Completion

| | |
|--|-------------------------------|
| Envelope Id: D20A8D40342E4DDEBFF34047C8934BED | Status: Completed |
| Subject: Complete with DocuSign: PEITHO-3 Bilingual_086_contract AIFA_Final_07Dec2022+stamps | |
| Source Envelope: | |
| Document Pages: 46 | Signatures: 4 |
| Certificate Pages: 2 | Initials: 0 |
| AutoNav: Enabled | Envelope Originator: |
| Envelopeld Stamping: Disabled | Aurelie LANGLOIS |
| Time Zone: (UTC+01:00) Brussels, Copenhagen, Madrid, Paris | 40 avenue andre morizet |
| | Boulogne Billancourt, - 92100 |
| | aurelie.langlois@aixial.com |
| | IP Address: 147.161.185.78 |

Record Tracking

| | | |
|---------------------|-----------------------------|--------------------|
| Status: Original | Holder: Aurelie LANGLOIS | Location: DocuSign |
| 12-Dec-2022 13:44 | aurelie.langlois@aixial.com | |

Signer Events

| Signer Events | Signature | Timestamp |
|---|---|---|
| Stephane Therese stephane.therese@aixial.com Department Director A153-AIXIAL SAS Security Level: Email, Account Authentication (Required) |  Signature Adoption: Pre-selected Style Signature ID: AB57BE62-9920-4D67-8CCC-3591DC50F0A4 Using IP Address: 165.225.21.63 With Signing Authentication via DocuSign password With Signing Reasons (on each tab): J'approuve ce document J'approuve ce document J'approuve ce document J'approuve ce document | Sent: 12-Dec-2022 13:47 Viewed: 12-Dec-2022 13:51 Signed: 12-Dec-2022 13:54 |

Electronic Record and Signature Disclosure:
Not Offered via DocuSign

| In Person Signer Events | Signature | Timestamp |
|------------------------------|------------------|---------------------|
| Editor Delivery Events | Status | Timestamp |
| Agent Delivery Events | Status | Timestamp |
| Intermediary Delivery Events | Status | Timestamp |
| Certified Delivery Events | Status | Timestamp |
| Carbon Copy Events | Status | Timestamp |
| Witness Events | Signature | Timestamp |
| Notary Events | Signature | Timestamp |
| Envelope Summary Events | Status | Timestamps |
| Envelope Sent | Hashed/Encrypted | 12-Dec-2022 13:47 |
| Certified Delivered | Security Checked | 12-Dec-2022 13:51 |

| Envelope Summary Events | Status | Timestamps |
|--------------------------------|------------------|---------------------|
| Signing Complete | Security Checked | 12-Dec-2022 13:54 |
| Completed | Security Checked | 12-Dec-2022 13:54 |

| Payment Events | Status | Timestamps |
|-----------------------|---------------|-------------------|
|-----------------------|---------------|-------------------|