

<p>Contratto PER LA CONDUZIONE Di SPERIMENTAZIONE CLINICA INDIPENDENTE SU MEDICINALI</p> <p>“The 3TR Molecular Pathobiology-Driven Precision Therapy in RA (3TR Precis-The-RA) study ”</p>	<p>INDEPENDENT CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR THE DRUG(S)</p> <p>“The 3TR Molecular Pathobiology-Driven Precision Therapy in RA (3TR Precis-The-RA) study ”</p>
<p>TRA</p>	<p>BETWEEN</p>
<p>“L’Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari” (d’ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Via Ospedale n. 54, 09124 - città Cagliari - codice fiscale/P.I. 03108560925 nella persona del suo legale rappresentante Dott.ssa Chiara Seazzu, in qualità di Direttore Generale.</p>	<p>“L’Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari” (hereinafter the “Entity”), headquartered in via Ospedale n. 54, city Cagliari, Tax Code and VAT Code 03108560925, in the person of its legal representative Dr. Chiara Seazzu, in quality of General manager</p>
<p>E</p>	<p>AND</p>
<p>QUEEN MARY UNIVERSITY OF LONDON - Mile End Road, Mile End, Londra, E1 4NS, Regno Unito (<i>d’ora innanzi denominato semplicemente “Promotore”</i>) nella persona del Direttore Generale / Legale Rappresentante (o persona delegata), da una parte, in qualità di Promotore</p>	<p>QUEEN MARY UNIVERSITY OF LONDON - Mile End Road, Mile End, Londra, E1 4NS, Regno Unito (hereinafter “Sponsor”) in the person of the General Manager / Legal representative (or delegated person) Mrs Coleen Colechin, on the one hand, as Sponsor</p>
<p>di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente “la Parte/le Parti”</p>	<p>Hereinafter individually/collectively the “Party/Parties”.</p>
<p>Premesso che:</p>	<p>Whereas:</p>
<p>A) è interesse del Promotore effettuare, ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014 (di seguito “Regolamento”), la sperimentazione clinica dal titolo: “Studio multicentrico, randomizzato controllato, open-label” (di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 4 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. 2022-502021-18-00 presso l’Ente, sotto la responsabilità del Prof. Alberto Cauli, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso la SC Reumatologia (di seguito “Centro di sperimentazione”/ “PRC”);</p>	<p>A) The Sponsor is interested in conducting, in accordance with EU Regulation 536/2014 (hereinafter the “Regulation”) the clinical trial entitled “The 3TR Molecular Pathobiology-Driven Precision Therapy in RA (3TR Precis-The-RA) study” (hereinafter the “Trial”) relating to the Protocol version no. 4, duly approved (hereinafter the “Protocol”), EudraCT code no “2022-502021-18-00” at the Entity, under the responsibility of Prof. Alberto Cauli, as the Scientific Director of the trial covered by this Agreement (the “Principal Investigator”), at SC Reumatologia (“Trial Centre”/ “PRC”);</p>

<p>La sperimentazione è la parte centrale del progetto “Identification of the Molecular Mechanisms of nonresponse to Treatments, Relapses and Remission in Autoimmune, Inflammatory, and Allergic Conditions (3-TR)” che riceve finanziamenti dal programma Orizzonte 2020 dell’Unione Europea nell’ambito del Grant Agreement NO. 831434 del 22 agosto 2019 (di seguito, il “Grant Agreement”) e l'accordo di partnership (“Consortium Agreement”) stipulato tra il Promotore e l'Università degli Studi di Cagliari (UNICA), tra le varie Parti.</p>	<p>The Trial is the core part of the “Identification of the Molecular Mechanisms of nonresponse to Treatments, Relapses and Remission in Autoimmune, Inflammatory, and Allergic Conditions (3-TR)” project which receives funding from the European Union Horizon 2020 programme under Grant Agreement no. 831434 of date 22 of August 2019 (hereinafter, the “Grant Agreement”) and partnership agreement (the “Consortium Agreement”) that was entered into by the Sponsor and University UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI (UNICA) among other parties.</p>
<p>B) la Sperimentazione presenta i requisiti di cui al D.M. 30 novembre 2021, art. 1, comma 2, lettera A;</p>	<p>B) The Trial fulfils the requirements of the Ministerial Decree of 30 November 2021, Article 1, para. 2, lett. A;</p>
<p>C) il Promotore ha individuato il Prof. Costantino Pitzalis come Sperimentatore Coordinatore – Lo sperimentatore referente scientifico del Promotore, che si assume la responsabilità primaria della progettazione, conduzione e reporting della Sperimentazione Clinica, indipendentemente dal fatto che la persona sia o meno uno sperimentatore in un particolare centro. Il ricercatore Coordinatore di questo studio clinico è il Professor Costantino Pitzalis, afferente al Centro di Medicina Sperimentale e Reumatologia, della Queen Mary University di Londra.</p> <p>Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;</p>	<p>C) The Sponsor has appointed Prof. Costantino Pitzalis as Chief Investigator – The lead investigator for the Sponsor, who takes primary responsibility for the design, conduct and reporting of the Clinical Trial, whether or not the person is an investigator at any particular site. The Chief Investigator for this Clinical Trial is Professor Costantino Pitzalis, Centre for Experimental Medicine & Rheumatology, of Queen Mary University of London.</p> <p>And as the scientific contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific contact by given written notice to the Entity;</p>
<p>D) il Centro di sperimentazione / “PRC”); possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della stessa nel rispetto della normativa vigente;</p>	<p>D) The Trial Centre / “PRC”);has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is suitable facility for the Trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;</p>
<p>E) lo Sperimentatore principale ed i suoi diretti collaboratori, qualificati in base al Protocollo ad</p>	<p>E) The Principal Investigator and his/her direct staff, qualified according to the Protocol</p>

<p>intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso (di seguito "Co-sperimentatori"), così come tutti gli altri soggetti che svolgano qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore principale, 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>	<p>to intervene with discretionary powers in the execution of it (hereinafter "Co-investigators"), as well as all other subjects playing any part in the Trial under the supervision of the Principal Investigator 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 the current regulations regarding the conflict of interest;</p>
<p>F) salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;</p>	<p>F) Except as otherwise agreed upon in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial in its own facilities;</p>
<p>G) L'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;</p>	<p>G) the Entity is equipped with suitable equipment necessary for the execution of the Trial as indicated in the Protocol;</p>
<p>H) La Sperimentazione è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento, previo parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Area Centro-Est Veneto, con comunicazione AIFA n. 0110080-, riportata sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento in data 07/09/2023;</p>	<p>H) The Trial has been duly authorized in accordance with Chapter II of the Regulation, following the AIFA national authorization decision uploaded on the EU portal referred to in Article 80 of the Regulation on 07/09/2023, which includes the opinion issued by the Ethics Committee Territoriale Area Centro-Est Veneto;</p>
<p>I) Ai sensi dell'art. 76 del Regolamento il Promotore ha stipulato idonea polizza assicurativa come meglio precisato all'art. 8 del presente Contratto;</p>	<p>I) Pursuant to Article 76 of the Regulation, the Sponsor has taken out a suitable insurance policy as detailed in Article 8 of this Agreement</p>
<p>tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:</p>	<p>in consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:</p>
<p>Art. 1 – Interezza del Contratto</p>	<p>Art. 1 – Entirety of Agreement</p>
<p>1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e gli allegati 1-5, incluse le clausole aggiuntive (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno</p>	<p>1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and Schedules 1-5 including the additional clauses (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.</p>

parte integrante e sostanziale del presente Contratto.	
Art. 2 - Oggetto	Art. 2 – Subject matter of the Agreement
2.1 Il Promotore 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 da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.	2.1. The Sponsor hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement resulting from such amendments formalized by the necessary deeds of amendment, duly signed.
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.	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 drug trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.
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.	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.
2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.	2.4. By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.
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), con le modalità previste dall'art. 38 del Regolamento (UE) n. 536/2014,	2.5. The Sponsor and the Principal Investigator, having an obligation to protect patients' safety, 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), in the manner provided for by Article 38 of Regulation (EU)

<p>fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente ed i Centri di sperimentazione, 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. Il Promotore, avuta comunicazione dallo sperimentatore di un evento avverso grave, comunica tempestivamente alla banca dati elettronica tutte le reazioni sospette avverse gravi e inattese nei termini di cui al comma 2 dell'art. 42 del Regolamento (UE) n. 536/2014, anche ai sensi del comma 3 mediante segnalazione.</p>	<p>536/2014, subject to the Sponsor's obligation to immediately inform the Ethics Committee, the Competent Authority and the Trial centers as well as the participants in the study, of any new events, the measures taken and the program of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws. The Sponsor, having been informed by the Principal Investigator of a serious adverse event, promptly communicates to the electronic database all the serious and suspected adverse events within the terms referred to in Paragraph 2 of Article of Regulation (EU) 536/2014, also pursuant to Paragraph 3 by reporting.</p>
<p>2.6. L'Ente prevede di includere indicativamente n. 26 pazienti entro la fine dell'arruolamento. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da coinvolgere presso il centro sperimentale dell'Ente, dovrà essere preventivamente concordato tra le Parti e inoltrato al Comitato Etico e all'Autorità competente come emendamento sostanziale. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto, ove le condizioni economiche per paziente pattuite nello stesso si applichino a tutti i pazienti aggiuntivi.</p>	<p>2.6. The Entity expects to include, provisionally, 26 patients by the end of the enrollment. The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Entity's Trial Centre must be agreed in writing in advance between the Parties and sent to the Ethics Committee and Competent Authority as a substantial amendment. Any increase in the caseload made in accordance with the above conditions does not require the stipulation of an addendum to this Agreement if the financial conditions per patient, as agreed herein, apply to all the additional patients.</p>
<p>2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente alla Sperimentazione (fascicolo permanente "trial master file") per il periodo di tempo e secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione (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. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione, rendendo previamente anonimi i dati.</p>	<p>2.7. The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the permanent "Trial Master File") for the period of time and as specified in the applicable laws (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor must 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, anonymizing the data in advance.</p>
<p>2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la</p>	<p>2.8. The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also</p>

<p>citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale ove applicabile. 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) 679/2016 (di seguito, "GDPR") e il Data Protection Act 2018 ove applicabile, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del GDPR ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.</p>	<p>use forms of document digitalization (or dematerialization), if applicable. 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 (hereinafter "GDPR") and Data Protection Act 2018 where applicable, the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said GDPR and shall carry out any security checks as required by the applicable regulation to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.</p>
<p>2.9 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>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>Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori</p>	<p>Art. 3 – Principal Investigator and Co-investigators</p>
<p>3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione da collaboratori diretti, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso (di seguito "Co-sperimentatori"), nonché dal personale, sanitario e non sanitario, incaricato dall'Ente. Co-sperimentatori ed altro personale opereranno sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione; essi dovranno essere qualificati per la conduzione della Sperimentazione ed aver ricevuto preventivamente adeguata formazione, secondo la normativa vigente, da parte del Promotore; ciascuno di essi dovrà aver manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione.</p>	<p>3.1. The Principal Investigator shall be assisted in the execution of the Trial by direct collaborators, qualified under the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of the Trial (hereinafter "Co-investigators"), as well as by the healthcare and non-healthcare personnel engaged by the Entity. Co-investigators and other personnel will operate under the responsibility of the Principal Investigator for all aspects pertaining to the Trial; they will have to be qualified to conduct the Trial and have previously received adequate training by the Sponsor, in accordance with applicable regulations and</p>

	each of them must have declared her/his willingness to take part in the Trial.
3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.	3.2. The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical trials regarding medicines.
3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore e l'Ente. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale, i Co-sperimentatori e tutto l'altro personale partecipante alla Sperimentazione, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che costoro dovessero avanzare in relazione alla Sperimentazione.	3.3. This Agreement is made between the Sponsor and the Entity. The Sponsor is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator, the Co-investigators and all other personnel participating in the Trial and is thus indemnified in respect of any claim that they may take in relation to the Trial.
3.4 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto e segnalandolo nella banca dati elettronica europea. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore 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 dall'Ente garantisce la necessaria continuità dell'attività sperimentale. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.	3.4. If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor in writing indicating the name of a replacement and reporting it in the European electronic database. The name of a replacement must be approved by the Sponsor and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that he will accept the terms and conditions of this Agreement and that he 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 Entity shall ensure the necessary continuity in the Trial activities. If the Sponsor 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 may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.
3.5 Lo Sperimentatore principale, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche e il consenso al trattamento dei	3.5. Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative, in accordance with the current laws on clinical trials, as well as the consent for the processing

<p>dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale italiana e UK e comunitaria in materia di protezione dei dati personali, come successivamente declinato all'art. 11.</p>	<p>of personal data in accordance with the current Italian, UK and EU laws on data protection, as specified in Article 11 below.</p>
<p>3.6 Lo Sperimentatore principale ha l'obbligo di registrare e documentare dettagliatamente tutti gli eventi avversi ed eventi avversi gravi e di darne comunicazione al Promotore nei termini previsti dalla legislazione vigente.</p>	<p>3.6. The Principal Investigator is obliged to register and document in detail all adverse events and serious adverse events and to report them to the Sponsor within the terms established by current legislation.</p>
<p>3.7 Inoltre, lo Sperimentatore principale deve fornire ogni altra informazione clinica di rilievo indicata nel Protocollo (ad esempio gravidanza), direttamente o indirettamente correlabile all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazione clinica di medicinali.</p>	<p>3.7 Furthermore, the Principal Investigator has to provide any other clinical information 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 L'Ente garantisce il corretto svolgimento della Sperimentazione da parte dello Sperimentatore principale e del personale posto sotto la sua responsabilità secondo i più elevati standard di diligenza. In particolare:</p> <p>3.8.1. Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (<i>Case Report Forms</i>-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 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 e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di</p>	<p>3.8. The Entity guarantees the correct performance of the Trial by the Principal Investigator and the personnel under its responsibility in accordance with the highest standards of diligence. In particular:</p> <p>3.8.1. The Principal Investigator shall submit all properly completed Case Report Forms (CRFs), 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 in a timely manner as per 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 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 and inspections by the Competent Authorities including</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 e di ispezioni presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.</p>	<p>remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient 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 and inspections at the Trial Centre by the Sponsor and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial.</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>3.9. The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection/audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorize the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the inspection/audit.</p>
<p>3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p>	<p>3.10. These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.</p>
<p>3.11 L'Ente ed 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, dall'Allegato 5 del contratto e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs. 14 maggio 2019 n. 52 e in conformità con la legge applicabile (incluso, senza limitazioni, lo Human Tissue Act 2004 o lo Human Tissue (Scotland) Act 2006 (a seconda dei casi)).</p>	<p>3.11. The Entity and the Sponsor guarantee that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial covered by this Agreement shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and Schedule 5 and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from the patient (or the parent/legal guardian) to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of Legislative Decree 52 of 14 May 2019 and in accordance with applicable law (including, without limitation, the Human</p>

	Tissue Act 2004 or the Human Tissue (Scotland) Act 2006 (as the case may be).
Art. 4 - Medicinali Sperimentali – Materiali e Servizi	Art. 4 – Trial Drugs – Materials and Services
<p>4.1. Ai fini del presente Accordo si definiscono “Medicinali Sperimentali” i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Etanercept / Sarilumab), nonché (i) gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto di studio sia appunto l’associazione o combinazione, e (ii) i medicinali ausiliari e la terapia di <i>background</i>, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusi, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione. I Medicinali Sperimentali dovranno essere forniti all’Ente per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all’esecuzione della stessa. La ricezione e il tracciamento dei farmaci dovranno avvenire con la registrazione dei lotti. Restano a carico dell’Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto. Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata. In relazione ai Medicinali Sperimentali:</p> <p>Il Promotore garantisce, sotto la propria supervisione, la fornitura gratuita diretta dei Medicinali Sperimentali,.</p> <p>Il farmaco Etanercept sarà fornito da Pfizer, mentre il farmaco Sarilumab sarà fornito da Sanofi.</p>	<p>4.1. For the purposes of this Agreement, “Trial Drugs” are defined as the pharmaceutical products subject to the Trial (Etanercept / Sarilumab), as well as (i) the other medicinal products envisaged by the protocol in compliance with Ministerial Decree 21 December 2007, Annex 1, Point 3, Table I, including medicinal products to be used in combination or association with each other, whenever the association or combination is the object of the study, and (ii) ancillary medicinal products and background therapy, i.e. the therapeutic standard for the pathology under Trial, if included, according to the trial protocol, in comparing the different therapeutic strategies under Trial. Trial Drugs must be supplied to the Entity for the duration of the Trial and in the quantities necessary and sufficient for the conducts of the trial. Receipt and tracking of the drugs must take place with batch registration. Background therapies not included in the comparative therapeutic strategies remain the responsibility of the Entity. The quantities of Trial Drugs must be appropriate to the number of cases treated. In relation to the Trial Drugs:</p> <p>The Sponsor guarantees, under its own supervision, the free direct supply of Trial Drugs.</p> <p>Etanercept will be provided by Pfizer. Sarilumab will be provided by Sanofi.</p>
<p>4.2 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore 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>4.2. The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor to the Pharmacy of the Entity, which will record them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in</p>

	accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations.
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).	4.3. The Trial Drugs shall be accompanied by an adequate transport document, addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator and Trial Centre).
4.4 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente o rimborsare all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione (come descritto nella allegato 3), ogni materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito, "Materiali"), nonché gli esami di laboratorio, diagnostici o di monitoraggio, inerenti all'utilizzo dei Medicinali Sperimentali o gli obiettivi primari e secondari della Sperimentazione (di seguito, "Servizi"). L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali / Servizi forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi Medicinali Sperimentali e/o Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.	4.4. The Sponsor agrees to provide free of charge or reimburse the Entity, for the entire duration of the Trial and in the quantities necessary and sufficient for the execution of the Trial (as detailed in Schedule 3), any materials necessary for the execution of the Trial (hereinafter "Materials"), as well as laboratory, diagnostic or monitoring tests, related to the use of the Trial Drugs or the primary and secondary endpoints of the Trial (hereinafter, "Services"). The Entity and the Principal Investigator must use the Investigational Medicinal Products and Materials/Services provided by the Sponsor exclusively within the scope of and for the performance of the Trial. The Entity shall not transfer or assign to any third party any Trial Drugs and/or Materials provided by the Sponsor under this Agreement.
4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente smaltiti dall'Ente.	4.6. All the expired or otherwise unusable Trial Drug or those that have not been used upon conclusion of the Trial will be disposed of by the Entity.
Art. 5 - Comodato d'uso (Non applicabile)	Art. 5 – Loan for use (Not applicable)
Art. 6 – Corrispettivo (ove applicabile)	Art. 6 – Remuneration (where applicable)
6.1 Attesa la natura delle Parti e l'assenza di scopo di lucro, non è previsto alcun corrispettivo a favore dell'Ente per lo svolgimento della Sperimentazione.	6.1. Given the nature of the Parties and the absence of any profit-making purpose, no

	consideration is envisaged in favour of the Entity for carrying out the Trial.
6.2 I costi relativi alla spedizione dei campioni biologici presso i laboratori centralizzati saranno a carico del Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Cagliari.	6.2 The cost of the shipment of biological samples to centralized laboratories will be borne by the Department of Medical Sciences and Public Health of the University of Cagliari.
Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione	Art. 7 - Duration, termination and cancellation
<p>7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione (“Data di decorrenza”) e rimarrà in vigore sino all’effettiva conclusione della Sperimentazione presso l’Ente e gli adempimenti degli obblighi delle Parti ai sensi del presente Contratto o fino alla risoluzione anticipata in conformità con lo stesso Accordo, 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>7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature (“Effective Date”) and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity and completion of the obligations of the Parties under this Agreement or until earlier termination in accordance with this Agreement, as provided for in the study Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.</p> <p>Without affecting the foregoing provision, this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.</p>
<p>7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore; - cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti. - da qualsiasi Parte se le autorizzazioni e le approvazioni normative precedentemente concesse per eseguire la Sperimentazione Clinica vengono revocate; - nel caso in cui il finanziamento venga ritirato o interrotto per qualsiasi motivo o non ci siano fondi 	<p>7.2 The Entity may terminate this Agreement in writing with 30-day notice, sent to the Sponsor by registered post or certified email, in the following cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insolvency of the Sponsor, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor; - the sale of all or part of the assets of the Sponsor to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors. - by any Party if the regulatory permissions and approvals previously granted to perform the Clinical Trial are withdrawn; - in the event that funding is withdrawn or terminated for any reason or there are insufficient funds available to continue the Clinical Trial;

<p>disponibili sufficienti per continuare la Sperimentazione Clinica;</p> <ul style="list-style-type: none"> - da qualsiasi Parte se informata dall'ESC che la Sperimentazione Clinica deve essere interrotta; - da qualsiasi Parte in caso di cessazione della fornitura di medicinale, dispositivo medico o servizi critici per la Sperimentazione Clinica. <p>Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - by any Party if advised by the ESC that the Clinical Trial should be discontinued; - by any Party in the event of cessation of supply of medicinal product, medical device or services critical to the Clinical Trial. <p>The notice will take effect from the time when the Sponsor receives the above communication.</p>
<p>7.3 Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma 2, Codice civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.</p> <p>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.</p>	<p>7.3. The Sponsor, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication.</p> <p>In 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.</p>
<p>7.4 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.</p>	<p>7.4. It is also agreed that the early termination of this Agreement on justified grounds shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or request for payment other than those already agreed upon.</p>
<p>7.5 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.</p>	<p>7.5. This Agreement shall automatically cease to have effect pursuant to Article 1454 of the Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.</p>

<p>Resta in ogni caso salva l'applicabilità degli artt. 1218 e seguenti del Codice civile.</p>	<p>The provisions of Articles 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.</p>
<p>7.6 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.</p>	<p>7.6. In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee.</p>
<p>7.7 Il Promotore può, a sua discrezione, risolvere il Contratto con un preavviso di due mesi per iscritto con l'Ente qualora il tasso di reclutamento in un determinato periodo di tempo scenda al di sotto delle aspettative e non sia stato rettificato in misura soddisfacente per il Promotore</p>	<p>7.7 The Sponsor may at its discretion terminate the Agreement by giving two months' notice in writing to the Entity should the rate of recruitment fall below expectations in a given time period and has not been rectified to the satisfaction of the Sponsor.</p>
<p>7.8 Qualsiasi risoluzione del presente Contratto ai sensi della presente Clausola 7 non pregiudicherà eventuali altri diritti o rimedi di qualsiasi Parte ai sensi del presente Contratto o per legge e non pregiudicherà eventuali diritti o passività maturati di qualsiasi Parte alla data di risoluzione che sopravvivrà alla scadenza o la risoluzione del presente Contratto.</p>	<p>7.8 Any termination of this Agreement under this Clause 7 shall be without prejudice to any other rights or remedies of any Party under this Agreement or at law and will not affect any accrued rights or liabilities of any Party at the date of termination which shall survive the expiry or termination of this Agreement.</p>
<p>7.9 FORZA MAGGIORE: Nessuna Parte sarà responsabile per eventuali ritardi nell'esecuzione o mancato adempimento dei propri obblighi ai sensi del presente Contratto se tale ritardo o inadempimento è dovuto a un evento al di fuori del suo controllo, a condizione che la Parte inadempiente comunichi all'altra Parte per iscritto il motivo dell'inadempimento o ritardo entro 20 giorni lavorativi da tale evento.</p> <p>Se il ritardo continua per più di 30 giorni lavorativi dopo tale notifica, o per più di 35 giorni lavorativi totali dopo la data di scadenza, l'altra Parte avrà il diritto di risolvere il presente Contratto con effetto immediato.</p>	<p>7.9 FORCE MAJEURE</p> <p>No Party shall be liable for any delay in performance or failure to perform its obligations under this Agreement if such delay or failure is due to an occurrence beyond its control, provided that the Party in default notifies the other Party in writing of the reason for the delay or failure within 20 working days of such occurrence. If the delay continues for longer than 30 working days after such notification, or for longer than a total of 35 working days after the due date, the other Party shall be entitled to terminate this Agreement with immediate effect.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 8 - Copertura assicurativa</p>	<p style="text-align: center;">Art. 8 – Insurance coverage</p>
<p>8.1 Il Promotore è tenuto a garantire, secondo la legislazione vigente, il risarcimento dei danni subiti dai pazienti e riconducibili alla partecipazione alla</p>	<p>8.1. The Sponsor is required to guarantee, according to current legislation, compensation for damages suffered by patients and</p>

<p>Sperimentazione clinica, commisurato alla natura e alla portata dei rischi conseguenti.</p>	<p>attributable to participation in the clinical Trial, in accordance with the Protocol, commensurate with the nature and extent of the consequent risks.</p>
<p>8.2 Fatte salve le previsioni dell'art. 76 del Regolamento, della L. 8 marzo 2017, n. 24 e dei rispettivi provvedimenti attuativi, 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>8.2. Without prejudice to the provisions of Article 76 of the Regulation and of Law 8 March 2017, n. 24 and the respective implementing measures, the insurance coverage provided by the Sponsor guarantees with respect to the hypotheses of civil liability of the Sponsor, the health entity where the Trial is conducted, the Principal Investigator, and the other Investigators involved at the Entity.</p>
<p>8.3 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB23975173A12, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di 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>8.3 The Sponsor declares that it has taken out an adequate insurance policy (no. SYB23975173A12, with the Company Lloyd's Insurance Company S.A.) for third party civil liability, to cover the risk of any damages deriving to patients from participation in the trial referred to in this Agreement, in accordance with the provisions of the Ministerial Decree of 14 July 2009. The insurance policy was deemed by the Ethics Committee to be compliant with the terms of the law and adequately protecting the subjects involved in the Clinical Trial.</p>
<p>8.4 All'atto del sinistro, l'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative per la responsabilità RCT Medical Malpractice (a copertura sia dell'Ente, sia del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 Codice civile.</p> <p>8.5 ciascuna Parte risarcisce l'altra Parte in relazione a qualsiasi perdita, costo (comprese spese legali e altre spese professionali), danni, importi pagati a titolo di risarcimento di un sinistro o altra responsabilità finanziaria subita da una Parte (la Parte indennizzata) a seguito di qualsiasi lesioni causate o presumibilmente causate da atto doloso o negligenza di un dipendente, agente o studente della Parte indennizzante.</p>	<p>8.4. At the time of the accident, the Entity is required to disclose the existence of policies for liability RCT Medical Malpractice (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with Article 1910 of the Italian Civil Code.</p> <p>8.5 each Party indemnifies the other Party in respect of any loss, cost (including legal and other professional fees), damages, amounts paid in settlement of a claim or other financial liability suffered by one Party (the indemnified Party) as a result of any injury caused or alleged to be caused by the wilful act or negligence of an</p>

<p>8.6 La responsabilità di una delle Parti nei confronti dell'altra per qualsiasi violazione del presente Contratto, per qualsiasi negligenza o derivante in qualsiasi altro modo dall'oggetto del presente Contratto o dalla Sperimentazione Clinica non si estenderà a eventuali danni o perdite indirette, o a qualsiasi perdita di profitti, perdita di ricavi, perdita di affari, perdita di dati, perdita di contratti o opportunità, sia diretta che indiretta; anche se, in tal caso, la Parte che avanza il reclamo ha informato l'altra della possibilità di tali perdite o se erano contemplate dall'altra Parte.</p> <p>8.7 Ciascuna Parte garantisce che è e rimarrà responsabile delle conseguenze di qualsiasi inadempienza da parte sua o dello Sponsor, a seconda dei casi, o del suo personale nell'adempiere alle responsabilità della Sperimentazione Clinica in conformità con i termini del presente Contratto. Ciascuna Parte garantisce che tutte le approvazioni interne ed esterne per l'utilizzo delle strutture, delle attrezzature e del personale necessari per assolvere alle responsabilità della sperimentazione clinica siano state concesse e che tutte le altre procedure interne necessarie siano state seguite in modo che tale responsabilità possa essere soddisfatta dalla Parte qualora dovesse presentarsi.</p> <p>A scanso di equivoci, ciascuna Parte ha il dovere di diligenza nei confronti dei pazienti (incluso un paziente che si ritira prima del completamento della partecipazione alla Sperimentazione Clinica) che sono reclutati nella Sperimentazione Clinica, e ciascuna Parte rimane responsabile per negligenza clinica e altri danni negligenza a tali pazienti nell'ambito di questo dovere di diligenza.</p>	<p>employee, agent or student of the indemnifying Party.</p> <p>8.6 The liability of either Party to the other for any breach of this Agreement, for any negligence, or arising in any other way out of the subject-matter of this Agreement or the Clinical Trial will not extend to any indirect damages or losses, or to any loss of profits, loss of revenue, loss of business, loss of data, loss of contracts or opportunity, whether direct or indirect; even if, in any such case, the Party bringing the claim has advised the other of the possibility of those losses or if they were within the other Party's contemplation.</p> <p>8.7 Each Party warrants that it is and shall remain liable for the consequences of any failure on its part or on the part of the Sponsor, as appropriate, or its personnel to discharge the Clinical Trial responsibilities in accordance with the terms of this Agreement. Each Party shall ensure that all internal and external approvals to use the facilities, equipment and personnel necessary to discharge the Clinical Trial responsibilities have been granted and that all other necessary internal procedures have been followed so that such liability can be met by the Party should it arise.</p> <p>For the avoidance of doubt, each Party has a duty of care to the patients (including a patient who withdraws before completion of their participation in the Clinical Trial) that it recruits into the Clinical Trial, and each Party remains liable for clinical negligence and other negligent harm to such patients under this duty of care.</p>
<p>Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati</p>	<p>Art. 9 – Final report, ownership and use of results</p>

<p>9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi secondo i termini dell'Accordo del Consorzio 3TR e del EC Grant Agreement.</p>	<p>9.1. The Sponsor will publish the results of the Study even if the results are negative as per the terms of the 3TR Consortium Agreement and EC Grant Agreement.</p>
<p>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. Indipendentemente dall'esito di una sperimentazione clinica, entro un anno (sei mesi nel caso di studi pediatrici) dalla sua conclusione, il Promotore trasmette una sintesi dei risultati della sperimentazione alla banca dati EU secondo le modalità previste dall'Art 37.4 del Regolamento.</p>	<p>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 applicable legal deadline. Regardless of the outcome of a clinical Trial, within one year (and six months in the case of pediatric studies) from its conclusion, the Sponsor sends a summary of the results of the Trial to the EU database in accordance with the procedures set out in Article 37.4 of the Regulation.</p>
<p>9.3 Tutti i dati, i risultati, le informazioni, i materiali, le scoperte e le invenzioni derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, nel perseguimento degli obiettivi della stessa, sono di proprietà esclusiva del Promotore salvo il diritto degli Sperimentatori, ricorrendone i presupposti, di esserne riconosciuti autori.</p> <p>A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire al Promotore, con spese a carico dello stesso, il supporto, anche documentale, utile a tal fine.</p>	<p>9.3. All data, results, information, materials, discoveries and inventions deriving from the execution of the Trial in pursuit of its objectives, is the exclusive property of the Sponsor, without prejudice to the right of the Investigators, if the conditions are met, to be recognized as authors. If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide to Sponsor, at the expense of the latter, all the assistance and documentary support necessary for that purpose.</p>
<p>9.4. L'Ente può utilizzare i dati e risultati della Sperimentazione, del cui trattamento è autonomo titolare ai sensi di legge, unicamente per i propri scopi istituzionali scientifici e di ricerca. Tale utilizzo non deve in alcun caso pregiudicare la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale.</p> <p>Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (<i>background knowledge</i>) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a</p>	<p>9.4. The Entity may use the data and the results of the Trial, for the processing of which it is an autonomous data controller pursuant to the applicable regulations, for its own institutional, scientific and research purposes only. Such use must not under any circumstance affect the secrecy and the patent protection of the related intellectual property rights due to Sponsor.</p> <p>The Parties mutually acknowledge they will still be the owners of industrial and intellectual property rights relating to their background knowledge and to their own knowledge</p>

<p>prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (<i>sideground knowledge</i>).</p>	<p>developed or obtained in the course of the Trial, but regardless and irrespectively from the way it is conducted (<i>sideground knowledge</i>).</p>
<p>9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.</p>	<p>9.5. The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.</p>
<p>Art. 10 Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e diffusione dei risultati</p>	<p>Art. 10 – Secrecy of technical and commercial information and dissemination of data</p>
<p>10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna delle Partisi impegna a mantenere riservate, per l'intera durata del presente contratto (termine estensibile in sede negoziale fino alla loro caduta in pubblico dominio, qualora necessario in base ad eventuali accordi con licenzianti), tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale messe a sua disposizione dall'altra Parte e/o sviluppate 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.</p> <p>Ciascuna Parte inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p> <p>a) i Segreti Commerciali di essa sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ad essa noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti;</p> <p>b) essa, pertanto, terrà indenne e manleverà l'altra Parte da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via</p>	<p>10.1. By signing this Agreement, each Party undertakes to treat as private for the entire duration of this Agreement (time limit extendable in the course of negotiation until their fall into public domain, if necessary on the basis of any agreements with the licensors), all the technical and/or commercial information provided by the other Party and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.</p> <p>Each Party also represents and warrants as follows:</p> <p>a) its own Commercial Secrets have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to it – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.</p> <p>b) It shall therefore indemnify the other Party in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity,</p>

<p>stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p>	<p>whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.</p>
<p>10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione, nonché alla loro adeguata comunicazione ai pazienti partecipanti ed ai rappresentanti dei pazienti secondo i termini dell'Accordo del Consorzio 3TR e del EC Grant Agreement. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente i risultati, anche se negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre i termini a tal fine stabiliti dalle disposizioni applicabili dell'Unione Europea.</p>	<p>10.2. The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial as well as to communicate them adequately to the patients taking part and to the patients' representatives as per the terms of the 3TR Consortium Agreement and EC Grant Agreement. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to promptly publish the results of the Trial even if negative, obtained at the end of the Trial as soon as they become available from all the participating Centres and any case no later than the deadlines for this purpose established by the applicable provisions of the European Union.</p>
<p>10.3 Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto secondo i termini dell'Accordo del Consorzio 3TR e del EC Grant Agreement.</p> <p>Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati e dei risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, in vista della loro presentazione o pubblicazione, almeno 60 giorni prima di esse lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore il testo del documento destinato ad essere presentato o pubblicato. Ove dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, le Parti e lo Sperimentatore principale procederanno nei 60 giorni successivi al riesame del documento. Lo Sperimentatore principale accetterà di</p>	<p>10.3. Pursuant to Article 5(2) © 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 the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement and as per the terms of the 3TR Consortium Agreement and EC Grant Agreement.</p> <p>To ensure that the data processing is correct and accurate and the results of the Trial obtained at the Entity, in view of their presentation or publication, at least 60 days before them, the Principal Investigator will send the Sponsor the text of the document intended to be presented or published. Should 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 Parties and the Principal Investigator will proceed over the next 60 days to review the document The Principal Investigator shall agree to take into</p>

<p>tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessari ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni, 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>account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, only if necessary to protect the confidentiality of information, personal data, 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 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chieder' l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.</p>	<p>10.4. The Sponsor acknowledges that it has no right to request the deletion of information contained in the document, except where such requests and amendments are necessary for, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.</p>
<p>10.5 Il Promotore, 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>In caso di sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 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 12 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>10.5. The Sponsor 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>Should the Trial be multi-centre, the Principal Investigator may not publish the data or the results of his or her own Centre until all data and 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 the 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 12 months from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this article.</p>
<p>Art. 11 - Protezione dei dati personali</p>	<p>Art. 11 – Data protection</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</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 articles and in conformity with the</p>

<p>conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (“GDPR”) e, dove applicabile, i loro equivalenti nel Regno Unito, il GDPR del Regno Unito e il Data Protection Act 2018, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, “Leggi in materia di Protezione dei dati”) nonché degli eventuali regolamenti degli Enti.</p>	<p>provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016 (GDPR) and, where applicable, their UK equivalents, the UK GDPR and Data Protection Act 2018 and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the “Data Protection Laws”) as well as any regulations of the Entities.</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>11.2. The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilized in accordance with the meanings given in Annex 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 GDPR. Ciascuna delle Parti provvederà a propria cura e spese, nell’ambito del proprio assetto organizzativo, alle eventuali nomine di Responsabili del trattamento ed all’attribuzione di funzioni e compiti a soggetti designati, che operino sotto la loro autorità, ai sensi del GDPR e della normativa vigente.</p>	<p>11.3. The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 7 of the GDPR. Each of the Parties will arrange at its own expense, as part of its organizational structure, for any appointment of Data Processors and assignment of functions and tasks to designated subjects, who operate under their authority, in accordance with the GDPR and current legislation.</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 GDPR; 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 GDPR. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all’art.5, paragrafo 1 del GDPR.</p>	<p>11.4. For the purposes of the Trial, personal data relating to the following categories of data subjects 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 article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as “sensitive” – and in particular, data relating to health, sexual life and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR.</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 soltanto nel rispetto delle condizioni di cui agli artt. 44 e ss. del GDPR. In questo caso il Promotore garantirà un adeguato livello di protezione dei dati personali anche mediante l'utilizzo delle <i>Standard Contractual Clauses</i> approvate dalla Commissione Europea. Ove il Promotore abbia sede in uno Stato che non rientra nell'ambito di applicazione del diritto dell'Unione Europea e che la Commissione Europea abbia deciso che tale Paese non garantisce un livello di protezione adeguato ex artt. 44 e 45 del GDPR UE 2016/679, il Promotore e l'Ente dovranno compilare e sottoscrivere il documento <i>Standard Contractual Clauses</i>.</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, only in compliance with the conditions set out in Articles 44 and ss. of the GDPR. In this case, the Sponsor will guarantee an adequate level of protection of personal data also through the use of the Standard Contractual Clauses approved by the European Commission. Where the Sponsor is established in a State that does not fall within the scope of European Union law and that the European Commission has decided does not guarantee an adequate level of protection pursuant to Articles 44 and 45 of the EU GDPR 2016/679, the Sponsor and the Entity must complete and sign the Standard Contractual Clauses document.</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 Informazioni riservate.</p> <p>11.7.1 Ciascuna parte concorda:</p> <p>che tutti i propri dipendenti, studenti, consulenti, subappaltatori o agenti che partecipano all'operazione della Sperimentazione Clinica utilizzeranno le Informazioni riservate esclusivamente con il consenso scritto dell'altra Parte, non divulgando le Informazioni riservate, in tutto o in parte, a terzi o a qualsiasi persona collegata a una Parte che non abbia necessità di vedere le stesse ai fini della Sperimentazione clinica.</p> <p>11.7.2 Le disposizioni della Clausola 11.7.1 non si applicano a tutte o parte delle Informazioni riservate che siano:</p>	<p>11.6. The Parties warrant that the persons authorized by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in force to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.</p> <p>11.7 Confidential information.</p> <p>11.7.1 Each party agrees:</p> <p>that any of their employees, students, consultants, sub-contractors or agents who participate in the operation of the Clinical Trial to use the Confidential Information solely in accordance with the ethical consents, not without the other Party's written consent to disclose the Confidential Information, in whole or in part, to any third party or to any person connected with a Party who does not have a need to see the same for the purposes of the Clinical Trial.</p> <p>11.7.2 The provisions of Clause 11.7.1 shall not apply to the whole or any part of the Confidential Information that is:</p>

<ul style="list-style-type: none"> - ottenute legalmente senza alcun obbligo di riservatezza; - già in possesso della Parte che riceve tali informazioni, come dimostrabile dalle registrazioni scritte di tale Parte - siano o diventino di pubblico dominio (tranne che come risultato di una violazione della clausola 11.7.1); - siano necessariamente divulgate in forza di un obbligo di legge; - divulgate previo consenso scritto dell'altra Parte; - necessariamente divulgate da una Parte ai sensi del Freedom of Information Act 2000. <p>11.7.3 Se una delle Parti riceve una richiesta ai sensi del Freedom of Information Act 2000 di divulgare qualsiasi informazione che, ai sensi del presente Accordo, costituisce Informazioni riservate dell'altra Parte, informerà e si consulterà con l'altra Parte. L'altra Parte risponderà entro dieci (10 giorni dal ricevimento della notifica se tale notifica richiede all'altra Parte di fornire informazioni per contribuire a determinare se un'esenzione al Freedom of Information Act 2000 si applica o meno alle informazioni richieste ai sensi di tale legge.</p> <p>11.7.4 Le restrizioni contenute nella presente Articolo continueranno ad applicarsi dopo la risoluzione del presente Contratto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - lawfully obtained free of any duty of confidentiality; - already in the possession of the Party receiving such information, as demonstrable from such Party's written records - in, or comes into, the public domain (other than as a result of a breach of clause 11.7.1); - necessarily disclosed pursuant to a statutory obligation; - disclosed with prior written consent of the other Party; - necessarily disclosed by a Party pursuant to the Freedom of Information Act 2000. <p>11.7.3 If any Party receives a request under the Freedom of Information Act 2000 to disclose any information that, under this Agreement, is Confidential Information of the other Party, it will notify and consult with the other Party. The other Party will respond within ten (10 days after receiving notice if that notice requests the other Party to provide information to assist in determining whether or not an exemption to the Freedom of Information Act 2000 applies to the information requested under that Act.</p> <p>11.7.4 The restrictions contained in this Clause shall continue to apply after the termination of this Agreement.</p>
<p>11.8 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del GDPR e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 <i>quaterdecies</i> del Codice 196/2003.</p>	<p>11.8 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorized for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 <i>quaterdecies</i> of the Italian Law Decree 196/2003.</p>
<p>11.9 Lo Sperimentatore principale deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (includere 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</p>	<p>11.9 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</p>

<p>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>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>11.10 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.</p>	<p>11.10 After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.</p>
<p>11.11 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 GDPR.</p>	<p>11.11 If either Party discovers a data breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without prejudice to such Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.</p>
<p>Art. 12 - Modifiche</p>	<p>Art. 12 – Amendments</p>
<p>12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituiscono l'intero accordo tra le Parti.</p>	<p>12.1 This Agreement and its Schedules and Annexes together with the Protocol, form an integral part hereof, constitute the entire Agreement between the Parties.</p>
<p>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.</p>	<p>12.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in an addendum to this Agreement and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.</p>
<p>12.3 Qualsiasi comunicazione ai sensi del presente Contratto dovrà essere in forma scritta, firmata dalla Parte interessata del Contratto e consegnata via e-mail, con copie inviate tramite corriere o tramite posta raccomandata che fornisca prova di ricezione.</p>	<p>12.3 Any notice under this Agreement shall be in writing, signed by the relevant Party to the Agreement and delivered by email, with copies sent by courier or by recorded delivery post providing evidence of receipt</p>

<p>Le comunicazioni alla Queen Mary University of London sono indirizzate a:</p> <p>Clinical Operations manager Queen Mary, University of London Research Services at Dept W, c/o Mile End Post Room, 327 Mile End Road, London E1 4NS, United Kingdom</p> <p>Professor Costantino Pitzalis 3TR Chief Investigator Centre of Experimental Medicine & Rheumatology William Harvey Research Institute 2nd Floor, John Vane Science Centre Charterhouse Square London EC1M 6BQ</p> <p>Le comunicazioni al PRC devono essere indirizzate a:</p> <p>Direzione Generale Azienda Ospedaliero universitaria di Cagliari Via Ospedale n. 54, 09124 – Cagliari</p> <p>Sperimentatore coordinatore: Prof. Alberto Cauli SC Reumatologia - Presidio "D. Casula" AOU di Cagliari Monserrato</p>	<p>Notices to Queen Mary University of London shall be addressed to:</p> <p>Clinical Operations Manager Queen Mary, University of London Research Services at Dept W, c/o Mile End Post Room, 327 Mile End Road, London E1 4NS, United Kingdom</p> <p>Professor Costantino Pitzalis 3TR Chief Investigator Centre of Experimental Medicine & Rheumatology William Harvey Research Institute 2nd Floor, John Vane Science Centre Charterhouse Square London EC1M 6BQ</p> <p>Notices to the PRC shall be addressed to:</p> <p>General Direction Azienda Ospedaliero universitaria di Cagliari Via Ospedale n. 54, 09124 – Cagliari</p> <p>Coordinating Investigator: Prof. Alberto Cauli SC Reumatologia - Presidio "D. Casula" AOU di Cagliari Monserrato</p>
<p>Art. 13 - Disciplina anti-corrruzione e per la prevenzione di reati</p>	<p>Art. 13 – Anti-corruption provisions and for the prevention of crimes</p>
<p>13.1 L’Ente e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.</p>	<p>13.1. The Entity and the Sponsor will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.</p>

<p>13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell’attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del <i>Foreign Corrupt Practices Act</i> degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L’Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il <i>management</i> 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>13.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian Legislative Decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws applicable in Italy, the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian laws mentioned above and will collaborate with the Sponsor’s personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.</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>13.3 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 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>13.4. The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.</p>
<p>13.5 Il Promotore può 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>13.5 the Sponsor may disclose the terms of this Agreement or any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.</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 del Codice civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.</p>	<p>13.6 The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.</p>

Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto, cessione di dati e/o risultati della Sperimentazione per finalità registrative	Art. 14 – Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting, transfer of Trial data and/or results for registration purposes
<p>14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.</p> <p>Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società od entità ad essa collegata, previa accettazione da parte 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.</p>	<p>14.1. This Agreement is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer this Agreement to any third party without the prior consent of the other Party.</p> <p>Each Party will allow the other Party to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to a company or entity affiliated to it, on condition of acceptance by the transferee of all the terms and conditions hereof. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.</p>
<p>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 tale cambio di denominazione.</p>	<p>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 of its change of name.</p>
<p>14.3 Qualsiasi vendita, concessione in licenza o trasferimento a qualsiasi titolo (di seguito "cessione") di dati e/o risultati della Sperimentazione per finalità di registrazione o sviluppo dei Medicinali Sperimentali potrà farsi unicamente con le modalità previste dall'art. 3 del D.M. 30 novembre 2021.</p> <p>Ai sensi del comma 2, lettera a di tale articolo e nelle more dell'emanazione del decreto ministeriale di cui all'art. 1, comma 2, lettera g n. 6 della legge 11 gennaio 2018, n. 3, la stima del valore dei beni oggetto di cessione dovrà tenere adeguato conto dell'apporto dei centri pubblici di ricerca all'ideazione ed allo sviluppo dei dati e/o risultati oggetto di cessione, prevedendo meccanismi di compensazione o di partecipazione agli eventuali utili e benefici derivanti dalla loro commercializzazione. Tutti i proventi della cessione dovranno utilizzarsi per il finanziamento incondizionato di progetti di ricerca indipendente.</p>	<p>14.3 Any sale, licensing or transfer for any reason whatsoever (hereinafter referred to as "Transfer") of data and/or results of the Trial Drugs for the purpose of registration or development of the Trial Drugs may be made only in the manner set forth in Article 3 of the Ministerial Decree of 30 November 2021.</p> <p>Pursuant to paragraph 2, letter a of said article and pending the issuance of the ministerial decree referred to in Article 1, paragraph 2, letter g no. 6 of Law no. 3 of 11 January 2018, the estimate of the value of the assets to be divested must take adequate account of the contribution of the public research centres to the conception and development of the data and/or results to be divested, providing for mechanisms of compensation or participation in any profits and benefits deriving from their</p>

<p>In relazione al disposto dell'art. 3 comma 5 del D.M. 30 novembre 2021, le Parti si impegnano a dare comunicazione dell'avvenuta cessione sui propri siti istituzionali, a titolo di informativa ai pazienti coinvolti nella Sperimentazione.</p>	<p>commercialisation. All the proceeds of the divestment must be used for the unconditional financing of independent research projects.</p> <p>In relation to the provisions of Article 3, paragraph 5 of the Ministerial Decree of 30 November 2021, the Parties undertake to give notice of the transfer on their institutional websites, as information to patients involved in the trial.</p>
<p>Art. 15 - Oneri fiscali</p>	<p>Art. 15 – Fiscal obligations</p>
<p>15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma elettronica o digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.</p> <p>L'imposta di bollo è assolta dall'Ente in modo virtuale e successivamente rimborsata dal Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Cagliari.</p> <p>Autorizzazione Agenzia delle Entrate Ufficio Territoriale di Cagliari 1 prot. n. 430275 del 2023.</p>	<p>15.1. This Agreement is signed digitally in accordance with the applicable regulations. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.</p>
<p>Art. 16 - Legge regolatrice e Foro competente</p>	<p>Art. 16 – Governing law and Forum</p>
<p>16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.</p>	<p>16.1. This Agreement is governed by the laws of Italy.</p>
<p>16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, fermo restando l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale, sarà competente, in via esclusiva, il Foro della sede dell'Ente.</p>	<p>16.2. For any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, without prejudice to the Parties' commitment to make a prior attempt at out-of-court settlement, the Courts of the Entity's headquarters shall have exclusive jurisdiction.</p>
<p>Art. 17 - Lingua</p>	<p>Art. 17 – Language</p>

17.1 In caso di difformità tra la versione in lingua inglese e quella in lingua italiana del presente Contratto, la versione in italiano prevarrà.	17.1. In the event of any discrepancy between the English language version and the Italian version of this Agreement, the Italian version shall prevail.

_____, __/__/____

Per il Promotore /For the Sponsor

Il Legale Rappresentante o un Suo delegato / Legal Representative or his/her delegate

Mrs. Coleen Colechin

Signature _____

_____, __/__/____

Per l'Ente / For the Entity

Il Legale Rappresentante o un Suo delegato / The legal Representative or his/her delegate

Dott.ssa Chiara Seazzu

Signature _____

_____, __/__/____

Per Presa visione ed accettazione,

Lo Sperimentatore principale / Principal Investigator

Prof. Alberto Cauli

Signature _____

Annex A

SCHEDULE 1

CLINICAL TRIAL PROTOCOL
(as separate document)

PATIENT RECRUITMENT CENTRE (PRC)

The Parties collaborating in the undertaking of Clinical Trial entitled **'The 3TR Molecular Pathobiology-Driven Precision Therapy in RA (3TR Precis-The-RA)** will undertake responsibilities as attributed in the table below.

All responsibilities delegated by the **Sponsor** (Queen Mary University of London) to the **AOU di Cagliari, via Ospedale 54, Cagliari 09124, Italy**, will be conducted according to Standard Operating Procedures agreed between the Parties.

For the purpose of these delegations the 'Patient Recruitment Centre' (PRC) refers to **AOU di Cagliari** in Italy and the National Coordinating Centre (NCC) refers to AOU Maggiore della Carità di Novara, Corso Mazzini 18, Novara 28100, Italy.

Description of responsibility	Responsible party: The PRC AOU di Cagliari, Italy	Responsible party: Sponsor
Trial Development		
Trial design.		X
Protocol development.		X
Translation of Study documents/localised documents such as the Protocol, Patient Information Sheet, Consent Form and GP Letter.	X	
Assist the Sponsor's data management team in resolving data queries.	X	
Negligence indemnification	X The PRC to have an insurance in place for negligence indemnification and this must be documented in the local Trial Investigator File	

Allegato A

ALLEGATO A1

PROTOCOLLO DEL TRIAL CLINICO
(come documento separato)

ALLEGATO 2

DELEGHE DELLE RESPONSABILITA' DELLO SPONSOR AL CENTRO RECLUTAMENTO PAZIENTI (PRC)

Le Parti collaboranti nello svolgimento del Trial Clinico intitolato

'The 3TR Molecular Pathobiology-Driven Precision Therapy in RA (3TR Precis-The-RA) si faranno carico delle responsabilità come riportato nella sottostante tabella.

Tutte le responsabilità delegate dal **Promotore** (Queen Mary University of London) all'**AOU di Cagliari, via Ospedale 54, Cagliari 09124, Italia** saranno svolte in accordo con le Procedure Operative Standard concordate tra le Parti.

Ai fini di queste delega il "Centro Reclutamento Pazienti" (PRC) fa riferimento all'AOU di Cagliari in Italia e il Centro di Coordinamento Nazionale (NCC) refers to AOU Maggiore della Carità di Novara, Corso Mazzini 18, Novara 28100, Italia.

Descrizione della responsabilità	Parte Responsabile: The PRC: AOU di Cagliari, Italia	Parte Responsabile: Sponsor
Sviluppo del Trial		
Design del Trial.		X
Sviluppo del Protocollo.		X
Traduzione dei documenti dello Studio come il Protocollo, Foglio Informativo per il Soggetto, Modulo di consenso Informato, Lettera per il MMG.	X	
Assistenza al team dello Sponsor incaricato della gestione dati nella risoluzione di interrogativi.	X	
Indennizzo per negligenza	X Il PRC deve avere una copertura assicurativa per indennizzo per negligenza che deve essere documentata nel Trial Investigator File locale	

Trial indemnity cover (no-fault compensation).		X	Copertura d'indennità del Trial (indennizzo senza colpa).		X
Emergency medical treatment	X		Trattamento medico di emergenza	X	
Local indemnification in line with national legislation in Italy		X	Indennizzo locale in linea con quanto previsto dalla legislazione Italiana		X
Obtain Trial EudraCT number.		X	Ottenimento di un numero EudraCT per il Trial		X
Trial authorization/set-up			Autorizzazione/messa a punto del Trial		
Submit national documentation through CTIS		X	Inviare la documentazione nazionale tramite CTIS		X
To prepare and submit local forms to Sponsor or National Coordinating Centre	X	X	Preparare e inviare i moduli locali allo Sponsor o al Centro di Coordinamento Nazionale	X	X
Ensure the PRC has local hospital/institution approval prior to commencing the trial	X To complete and submit local forms, and ensure approval is obtained Copy to Sponsor.		Assicurarsi che il PRC abbia approvazione dell'ospedale/istituto prima dell'inizio del trial	X Completare e sottomettere moduli locali ed assicurarsi che vengano ottenute le approvazioni. Copia allo Sponsor.	
To ensure that approval is in place prior to activating site		X	Assicurarsi che le approvazioni nazionale e locale siano a posto prima della attivazione del sito.		X
Trial Management and Good Clinical Practice			Gestione del Trial e Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice)		
Ensure that the trial is conducted according to Sponsor SOPs, Trial Protocol, GCP and local laws.	X	Sponsor to oversee PRC compliance	Assicurarsi che il trial sia condotto in accordo con i SOPs dello Sponsor, il Protocollo del Trial, GCP e leggi locali.	X	Lo Sponsor deve supervisionare la aderenza del PRC
Ensure that the Trial is managed and reported as agreed in the Protocol.	X	Sponsor to oversee PRC compliance	Assicurarsi che il Trial sia condotto e relazionato come concordato nel Protocollo.	X	Lo Sponsor deve supervisionare la aderenza del PRC
Conduct local monitoring of the PRC as per 3TR Preci-The-RA Monitoring Plan including submission of reports to Sponsor	X		Monitoraggio locale a livello di PRC come previsto dal piano di monitoraggio 3TR Preci-The-RA, compreso l'invio di relazioni allo Sponsor	X	
Monitoring of the PRC as per 3TR Preci-The-RA Monitoring Plan		X	Monitorare il PRC come previsto dal piano di Monitoraggio del 3TR Preci-The-RA, inclusa la previsione dei rapporti		X

To inform the PRC with details of amendment, provide relevant amendment documents, and ensure that approvals are in place.		X		Informare il PRC con dettagli riguardanti gli emendamenti, fornire la documentazione relativa agli emendamenti ed assicurarsi che tutte le approvazioni siano ottenute		X	
Upon receipt of Italian national approvals, to prepare and submit local forms, and ensure approvals are obtained for amendments.	X Copy to Sponsor			Dopo ricezione delle approvazioni italiane, preparare e sottomettere i moduli locali e assicurarsi dell'ottenimento dell'approvazione per gli emendamenti	X Copia a Sponsor.		
To facilitate and oversee submissions by National Coordinating Centre. To inform the PRC with details of amendment, provide relevant amendment documents, and ensure that approvals are in place.		X		Facilitare e sovrintendere alla presentazione da parte del centro di coordinamento nazionale. Informare la PRC con i dettagli della modifica, fornire i documenti di modifica pertinenti e assicurarsi che le approvazioni siano in atto		X	
Maintain a master list of trial non-conformances and report back to the Sponsor in line with Sponsor SOP(s).	X			Mantenere una lista delle non conformità al trial in linea con quanto previsto dalle SOP(s) dello Sponsor e riportarle allo Sponsor.	X		
Maintain a local Trial Investigator File and essential documents, as per Sponsor's templates.	X			Mantenere un Trial Investigator File locale e i documenti essenziali come da schema dello Sponsor.	X		
To prepare and submit Serious Breaches (and potential serious breaches) to the Sponsor.	X			Riportare gravi violazioni (e potenziali gravi violazioni) allo Sponsor.	X		
Report Serious Breaches to local ethical and regulatory bodies as directed by the Sponsor.	X To prepare and submit local forms to report serious breaches to local bodies as per national regulations.	X To facilitate and supervise reporting by National Coordinating Centre		Riportare gravi violazioni alle istituzioni etiche e regolatorie locali come previsto dallo Sponsor.	X Preparare e sottomettere moduli locali per riportare gravi violazioni alle istituzioni etiche e regolatorie secondo le normative nazionali .	X Per facilitare e sorvegliare segnalazione da parte di Coordinamento Nazionale Centre.	
Notify participating sites/investigators of new safety information.		X		Notificare ai siti /investigatori partecipanti nuove informazioni relative alla sicurezza.		X	
To notify the PRC of new safety information		X		Notificare al PRC nuove informazioni di sicurezza		X	
To facilitate and oversee national reporting of new safety information by National Coordinating Centre.				Per facilitare e sorvegliare relazioni nazionali dal Centro di Coordinamento Nazionale			

Organise trial oversight committee meetings.		X	Organizzare incontri del comitato di supervisione del trial.		X
Prepare and submit reports to oversight committees and funders.		X	Preparare e sottomettere relazione ai finanziatori e comitati di supervisione.		X
Analysis.		X	Analisi		X
Preparation of publications.		X	Preparazione di pubblicazioni		X
Adverse Event Reporting (Pharmacovigilance)			Report di Eventi avversi (Farmacovigilanza)		
Report National Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) to National/Local Ethics Committee in accordance with national and local requirements.	X Report to Sponsor. Following CI review and sponsor agreement report to local bodies as per regulatory requirements.	Copy to Sponsor. To facilitate and oversee national reporting by National Coordinating centre.	Report Nazionale di eventuali Sospette Inattese Reazioni Avverse Gravi (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions - SUSARs) a Comitati Etici Nazionali/Locali in accordo con le richieste nazionali/locali.	X Relazione allo Sponsor Dopo revisione con il CI e accordo con lo sponsor relazione agli enti locali secondo i requisiti normativi .	Copia a Sponsor. Per facilitare e sorvegliare relazioni nazionali da Centro di Coordinamento Nazionale.
Report Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) to the Competent Authority in accordance with regulatory requirements.		To facilitate and oversee national reporting by National Coordinating Centre. Copy to Sponsor.	Report di eventuali Sospette Inattese Reazioni Avverse Gravi (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions - SUSARs) alla Autorità Competente in accordo con le richieste regolatorie.		Per facilitare e sorvegliare relazioni nazionali dal Centro di Coordinamento Nazionale Copia a Sponsor.
Submit a copy of the National Annual Development Safety Update Report in accordance with the national regulations and timeframes, as generated and provided by Sponsor		X Provide DSUR report, facilitate and oversee national submission by National Coordinating Centre.	Sottomettere una copia al National Annual Development Safety Update Report in accordo con la legislazione nazionale e intermedi come generato e fornito dallo Sponsor		X Fornire rapporto DSUR, facilitare e sovrintendere alla presentazione nazionale da parte del Centro di Coordinamento Nazionale
Generate and submit Annual Progress Report to the Ethics Committee in accordance with the regulations		X To facilitate and oversee national reporting by National Coordinating Centre. Copy to Sponsor.	Generare e sottomettere l'Annual Progress Report al Comitato Etico come previsto dalla legislazione nazionale		X facilitare e sovrintendere alle relazioni nazionali del Centro di Coordinamento Nazionale
Notify the National/Local Ethics Committee and Competent Authority of other safety issues.	X Report to Sponsor.	Copy to sponsor.	Notifica al Comitato Etico Nazionale/Locale e alla Autorità Competente di altre problematiche concernenti la sicurezza.	X Notifica allo Sponsor	Copia a Sponsor.
To facilitate and oversee national reporting of other safety issues by National Coordinating Centre.		X	Facilitare e supervisionare la segnalazione nazionale		X

			di altri problemi di sicurezza da parte del Centro di coordinamento nazionale.		
Report urgent safety measures to national/local Ethics Committee, competent authority, in accordance with regulatory requirements.	X	Copy to Sponsor.	Report di misure urgenti di sicurezza ai Comitati Etici nazionali/locali, all'autorità competente, in accordo con le richieste regolatorie.	X	Copia a Sponsor.
To facilitate and oversee national reporting by National Coordinating Centre.		X	facilitare e sovrintendere alle relazioni nazionali dal Centro di Coordinamento Nazionale		X
IMP Management			Gestione del farmaco in studio		
Ensure the management of IMP is set up and managed throughout the Trial.	X		Assicurarsi che la gestione del farmaco sia organizzata e condotta durante l'intera durata del Trial.	X	
Ensure that the PRC is trained and provided with study drug management tools and templates (in order to adhere to the trial protocol, and monitor compliance).		X	Assicurarsi che il PRC sia addestrato e fornito degli strumenti per la gestione del farmaco e di un modello (al fine di aderire al protocollo del the trial, e monitorare la compliance).		X
Trial Closure			Chiusura del Trial		
Notify National/Local Ethics Committee and Competent Authority of end of Trial.		x Copy to Sponsor.	Notificare al Comitato Etico Nazionale/Locale la fine del Trial.		x Copia a Sponsor.
Submit end-of-trial report to the National/Local Ethics Committee and Competent Authority, as prepared by Sponsor		x Copy of submission to Sponsor.	Sottomettere la relazione di fine trial al Comitato Etico Nazionale/Locale come preparata dallo Sponsor		x Copia della sottomissione allo Sponsor.
To facilitate and oversee national reporting of end-of-trial report by National Coordinating Centre.		X	Facilitare e supervisionare la rendicontazione nazionale del rapporto di fine processo da parte del Centro di Coordinamento Nazionale.		X
To notify study subjects if applicable Results notification (publication)	X		Notifica dei risultati (pubblicazione) Notificare i soggetti se applicabile	X	
To facilitate and oversee national reporting of results by National Coordinating Centre. The Sponsor will notify the site investigator and disseminate published results.		X	Facilitare e supervisionare le relazioni nazionali dal Centro di Coordinamento Nazionale. Lo Sponsor notificherà l'investigatore del sito e divulgherà i risultati pubblicati.		X

Trial Centre closure		X	Chiusura del Centro di Trial		X
Archiving of local Trial Investigator File for 25 years (only archive once instructed, in writing, from the Sponsor).	X	X Statement of archiving location to be sent to Sponsor.	Archiviazione del Trial Investigator File locale per 25 anni (esclusivamente per archivi istruiti dallo Sponsor, per iscritto).	X	X Dichiarazione della sede di archiviazione da inviare allo Sponsor

SCHEDULE 3- Supplies arrangements				ALLEGATO 3- Disposizioni per le forniture			
Item	Quantity	Frequency of Supply	Responsibility to supply/procure (either Sponsor or PRC only)	Componente	Quantità	Frequenza di fornitura	Responsibilità di fornire/approvigionare (sia Sponsor o PRC)
Enbrel [®] , Pfizer - (Etanercept) 50mg pre-filled pens for sub-cutaneous injections*	Maximum of 12 per patient randomised/ allocated to etanercept arm.	Initial order following site set up and when requested by site thereafter.	Sponsor	Enbrel [®] , Pfizer - (Etanercept) 50mg pre-filled pens for sub-cutaneous injection*	Massimo 12 per paziente randomizzato/ assegnato al braccio etanercept	Ordine iniziale dopo l'attivazione del sito e quando richiesto dal sito in seguito.	Sponsor
Kevzara (Sarilumab) 150mg and 200mg Pre-Filled Syringe for sub-cutaneous injections*	Maximum of 6 per patient randomised/ allocated to sarilumab arm.	Initial order following site set up and when requested by site thereafter	Sponsor	Kevzara (Sarilumab) 150mg and 200mg Pre-Filled Syringe for sub-cutaneous injection*	Massimo 6 per paziente randomizzato/ assegnato al braccio Sarilumab.	Ordine iniziale dopo l'attivazione del sito e quando richiesto dal sito in seguito	Sponsor
Clinic Pack 1**	As per protocol	Initial supply of 5 packs and re-stocks sent upon request.	Sponsor	Clinic Pack 1**	Come da protocollo	Fornitura iniziale di 5 pacchi e rifornimenti inviati su richiesta.	Sponsor
Clinic Pack 2***	As per protocol	Initial supply of 5 packs and re-stocks sent upon request.	Sponsor	Clinic Pack 2***	Come da protocollo	Fornitura iniziale di 5 pacchi e rifornimenti inviati su richiesta.	Sponsor
Clinic Pack 3****	As per protocol	Initial supply of 5 packs and re-stocks sent upon request.	Sponsor	Clinic Pack 3****	Come da protocollo	Fornitura iniziale di 5 pacchi e rifornimenti inviati su richiesta.	Sponsor

*If allocated to the control arm, patients will be randomised 1:1 to one of the above listed study drugs and continue on study treatment for 12 weeks. Please refer to the 3TR Precis-The-RA Clinical Trial protocol and 3TR Precis-The-RA Pharmacy Manual for details of treatment schedule and study drug provisions.

*Se assegnati al braccio di controllo, i pazienti saranno randomizzati 1:1 a uno dei farmaci in studio sopra elencati e continuare il trattamento in studio per 12 settimane. Si prega di fare riferimento al protocollo dello studio clinico 3TR Precis-The-RA e al manuale della farmacia 3TR Precis-The-RA per i dettagli del programma di trattamento e le disposizioni del farmaco in studio.

<p>*Clinic Pack 1: Formalin Cryovial x 1, RNALater cryovials X 2, CryoStor cryovial X 2, Synovial fluid tubes (9ml, Green) X 2, Tempus RNA tube X 1, Paxgene Blood DNA tube (8.5ml) X 1, Serum Mets tube (9.0ml, Red) X 1, Plasma/PBMC tubes (8.0ml CPT) X 2, Butterfly X 1, Steri-wipes X 1, Vacuholder X 1, Transport/returns bag (+ absorbent sheet) X 2, Sample returns sheet X 1.</p> <p>** Clinic Pack 2: Synovial fluid tubes (9ml, Green) X 2, Serum Mets tube (9.0ml, Red) X 1, Plasma/PBMC tubes (8.0ml CPT) X 2, Butterfly X 1, Steri-wipes X 1, Vacuholder X 1, Transport/returns bag (+ absorbent sheet) X 2, Sample returns sheet X 1.</p> <p>***Clinic Pack 3: Oragene 500 kit (saliva), Stool sampling kit and Urine sampling kit, Transport/returns bag (+ absorbent sheet) X 2, Sample returns sheet X 1.</p> <p>MAXIMUM NUMBER OF PATIENTS UNDER THIS CONTRACT IS TWENTY SIX PATIENTS (26).</p>	<p>*Clinic Pack 1: Formalin Cryovial x 1, RNALater cryovials X 2, CryoStor cryovial X 2, Synovial fluid tubes (9ml, Green) X 2, Tempus RNA tube X 1, Paxgene Blood DNA tube (8.5ml) X 1, Serum Mets tube (9.0ml, Red) X 1, Plasma/PBMC tubes (8.0ml CPT) X 2, Butterfly X 1, Steri-wipes X 1, Vacuholder X 1, Transport/returns bag (+ absorbent sheet) X 2, Sample returns sheet X 1.</p> <p>** Clinic Pack 2: Synovial fluid tubes (9ml, Green) X 2, Serum Mets tube (9.0ml, Red) X 1, Plasma/PBMC tubes (8.0ml CPT) X 2, Butterfly X 1, Steri-wipes X 1, Vacuholder X 1, Transport/returns bag (+ absorbent sheet) X 2, Sample returns sheet X 1.</p> <p>***Clinic Pack 3: Oragene 500 kit (saliva), Stool sampling kit and Urine sampling kit, Transport/returns bag (+ absorbent sheet) X 2, Sample returns sheet X 1.</p> <p>IL MASSIMO NUMERO DI PAZIENTI SOTTO QUESTO CONTRATTO E' VENTISEI PAZIENTI (26).</p>
--	--

<p align="center">SCHEDULE 4 PARTIES' CERTIFICATES OF INSURANCE</p> <p align="center">(as a separate document)</p>	<p align="center">ALLEGATO 4 CERTIFICATO DI ASSICURAZIONE DELLE PARTI</p> <p align="center">(come documento separato)</p>
<p align="center">SCHEDULE 5 MATERIALS TRANSFER PROVISIONS</p> <ol style="list-style-type: none"> Where the Protocol requires the Trial Centre to supply Material to the Sponsor or to a third party nominated by the Sponsor, this Schedule 5 shall apply. In accordance with the Protocol, the Trial Centre shall send Material to the Sponsor or, in accordance with provision 8 below, to a third party nominated by the Sponsor. The Trial Centre warrants that all Material has been collected with appropriate informed consent and has been collected and handled in accordance with applicable law (including, without limitation, the Human Tissue Act 2004 or the Human Tissue (Scotland) Act 2006 (as the case may be)) and as required by the Protocol. Subject to provision 3 above, the Materials are supplied without any warranty, expressed or implied, including as to their properties, merchantable quality, fitness for any particular purpose, or that the Materials are free of extraneous or biologically active contaminants which may be present in the Materials. The Sponsor shall ensure, or procure through an agreement with the Sponsor's nominee as stated in provision 2 above that: <ul style="list-style-type: none"> the Material is used in accordance with the Protocol, the consent of the Participant, and the ethics approval for the Study; the Material is handled and stored in accordance with applicable law; 	<p align="center">ALLEGATO 5 DISPOSIZIONI DI TRASFERIMENTO MATERIALI</p> <ol style="list-style-type: none"> Laddove il Protocollo richieda al Centro di sperimentazione di fornire Materiale al Promotore o a un terzo nominato dallo stesso, si applica il presente Allegato 5. In conformità al Protocollo, Centro di sperimentazione dovrà inviare Materiale al Promotore o, ai sensi della disposizione 8 che segue, a un terzo nominato dallo stesso. Il Centro di sperimentazione garantisce che tutto il Materiale è stato raccolto con il consenso informato appropriato ed è stato raccolto e gestito in conformità con la legge applicabile (incluso, a titolo esemplificativo, lo Human Tissue Act del 2004 o lo Human Tissue (Scotland) Act del 2006) e come richiesto dal Protocollo. Fatta salva la disposizione 3 di cui sopra, i Materiali vengono forniti senza alcuna garanzia, espressa o implicita, anche per quanto riguarda le loro proprietà, qualità commerciali, idoneità per qualsiasi scopo particolare o che i Materiali siano privi di contaminanti estranei o biologicamente attivi che potrebbero essere presenti. Il Promotore dovrà garantire, o procurarsi attraverso un accordo con il fornitore dei materiali, come indicato nella disposizione 2 di cui sopra, che: <ul style="list-style-type: none"> il Materiale viene utilizzato in conformità con il Protocollo, il consenso del Partecipante e l'approvazione etica per lo Studio;

<p>- the Material shall not be redistributed or released to any person other than in accordance with the Protocol or for the purpose of undertaking other studies approved by an appropriate ethics committee and in accordance with the Participant's consent; and the Parties shall comply with all relevant laws, regulations and codes of practice governing the research use of human biological material.</p> <p>6. The Trial Centre and the Sponsor shall each be responsible for keeping a record of the Material that has been transferred according to this Schedule .</p> <p>7. To the extent permitted by law the Participating Site and its staff shall not be liable for any consequences of the supply to or the use by the Sponsor of the Material or of the supply to or the use by any third party to whom the Sponsor subsequently provides the Material or the Sponsor's nominee as stated in provision 2 above, save to the extent that any liability which arises is a result of the negligence of the Trial Centre</p> <p>8. The Sponsor undertakes that, in the event that Material is provided to a third party in accordance with provision 2 above, it shall require that such third party shall undertake to handle any Material related to the Study in accordance with all applicable statutory requirements and codes of practice and under terms no less onerous than those set out in this Schedule 4.</p> <p>Any surplus Material that is not returned to the Trial Centre or retained for future research (in line with Participant consent) shall be destroyed in accordance with applicable law (including, without limitation, the Human Tissue Act 2004 or the Human Tissue (Scotland) Act 2006 (as the case may be).</p>	<p>- il Materiale è gestito e conservato in conformità con la legge applicabile;</p> <p>- il Materiale non sarà ridistribuito o rilasciato a nessuna persona se non in conformità con il Protocollo o allo scopo di intraprendere altri studi approvati da un comitato etico appropriato e in conformità con il consenso del Partecipante; le Parti rispetteranno tutte le leggi, i regolamenti e i codici di condotta pertinenti che disciplinano l'uso del materiale biologico umano a fini di ricerca.</p> <p>6. Il Centro di sperimentazione e lo Sponsor saranno ciascuno responsabili di tenere un registro del Materiale che è stato trasferito secondo il presente Allegato 4.</p> <p>7. Nella misura consentita dalla legge, il Sito partecipante e il suo personale non saranno responsabili per eventuali conseguenze dell'utilizzo improprio della fornitura da parte dello Sponsor o da parte di terzi, salvo nella misura in cui qualsiasi responsabilità che ne deriva sia il risultato della negligenza del Centro di sperimentazione.</p> <p>8. Lo Sponsor, nel caso in cui il Materiale venga fornito a terzi in conformità con la disposizione 2 di cui sopra, si impegna a richiedere che la stessa terza parte si impegni a sua volta a gestire qualsiasi Materiale relativo allo Studio in conformità con tutti i requisiti di legge applicabili e codici di condotta, a condizioni non meno onerose di quelle stabilite nel presente Allegato 4.</p> <p>Qualsiasi Materiale in eccedenza che non viene restituito al Centro di sperimentazione o conservato per ricerche future (in linea con il consenso del Partecipante) sarà distrutto in conformità con la legge applicabile (incluso, a titolo esemplificativo, lo Human Tissue Act del 2004 o lo Human Tissue Act (Scotland) Act 2006 (a seconda dei casi).</p>
--	---

<p align="center">ALLEGATO B – GLOSSARIO RELATIVO ALLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI (terminologia riferita al GDPR – Reg. UE n. 2016/679 – ed alle norme attuative italiane)</p>	<p align="center">ANNEX B - GLOSSARY RELATING TO THE PROTECTION OF PERSONAL DATA (terminology referring to the GDPR - UE Reg. n. 2016/679 - ad to the Italian implementing rules)</p>
<p>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;</p>	<p>Personal Data - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual;</p>
<p>Tattamento - 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;</p>	<p>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;</p>
<p>Pseudonimizzazione - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;</p>	<p>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;</p>
<p>Interessato - la persona fisica cui si riferiscono i dati personali (art. 4 n.1 GDPR);</p>	<p>Data Subject - the natural person to whom the personal data refer (art. 4 n.1 GDPR);</p>
<p>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</p>	<p>Data Controller - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are</p>

<p>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 (art. 4n. 7 GDPR);</p>	<p>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 (art. 4 n. 7 GDPR) ;</p>
<p>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 (art. 4 n. 8 GDPR);</p>	<p>Data Processor - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the data controller (art. 4 n. 8 GDPR);</p>
<p>Altri soggetti che trattano dati personali – le persone autorizzate al trattamento dei dati personali sotto l'autorità diretta del Titolare o del Responsabile (artt. 28, n. 3, lettera b, 29 e 32, n. 4 GDPR), ivi incluse quindi le persone fisiche alle quali il Titolare ha attribuito specifici compiti e funzioni connessi al trattamento, che operano sotto l'autorità del Titolare e nell'ambito dell'assetto organizzativo, ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del d.Lgs. 196/2003 così come modificato dal d.Lgs. 101/2018;</p>	<p>Other Subjects processing personal data - persons authorized to process personal data under the direct authority of the Data Controller or the Data Processor (art. 28, n. 3, letter b, 29 and 32, n. 4 GDPR), including therefore the natural persons to whom the Data Controller or the Data Processor has assigned specific tasks and functions related to the processing, who operate under the Data Controller's authority and within the organizational structure, pursuant to art. 2 quaterdecies " of Legislative Decree 196/2003 as amended by Legislative Decree 101/2018;</p>
<p>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</p>	<p>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;</p>
<p>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;</p>	<p>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;</p>
<p>Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</p>	<p>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;</p>
<p>Dati genetici - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni</p>	<p>Genetic data - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information</p>

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;	about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question;
Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;	Biological sample - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;
Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;	Sponsor - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;
CRO – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;	CRO – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;
Monitor – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;	Monitor – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the Sponsor;
Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.	Auditor – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the Sponsor.

Allegato / Schedule 5

Condizioni supplementari / Additional Conditions

The Parties are required to comply with the Funder's terms and conditions and hereby expressly agree to comply with the following Articles of **Art. 13 of the IMI2 Annotated Model Grant Agreement [ihi.europa.eu]**: / Le Parti sono tenute a rispettare i termini e le condizioni del Finanziatore e con la presente si impegnano espressamente a rispettare i seguenti Articoli del **Art. 13 of the IMI2 Annotated Model Grant Agreement [ihi.europa.eu]**:

Avoiding conflicts of interest / Evitare conflitti di interessi (see Article 35 / vedere l'articolo 35)

Maintaining confidentiality / Mantenimento della riservatezza (see Article 36 / vedere l'articolo 36)

Promoting the action and give visibility to the JU funding and the support from the EU, EFPIA and Associated Partners, if any / Promuovere l'azione e dare visibilità ai finanziamenti dell'impresa comune e al sostegno dell'UE, EFPIA e degli eventuali partner associati (see Article 38 / vedere l'articolo 38)

Liability for damages / Responsabilità per danni (see vedere l'articolo Article 46).