

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Deliberazione n. 130

del. 10-02-16

Oggetto: Addendum alla Convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche e la società Regeneron Pharmaceuticals Inc. rappresentata da Medpace Inc. per lo studio dal titolo: "Studio clinico randomizzato in doppio cieco sull'efficacia e la sicurezza di REGN727 in associazione ad atorvastatina rispetto alla terapia di associazione con ezetimibe e atorvastatina, a un aumento del dosaggio dell'atorvastatina e al passaggio a rosuvastatina in pazienti non controllati con atorvastatina". Prot. R727 CL-1110 - Codice Eudract 2013-002344-24, da svolgersi presso l'U.O.C. di Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche sotto la responsabilità del Prof. M. Averna.

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p> <p>Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
--	--

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Commissario Straordinario

Dott. Renato Li Donni

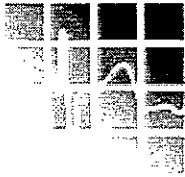
Nominato con D.A. n. 10/2013

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Roberto Colletti

e del Direttore Sanitario Dott. Luigi Aprea

Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



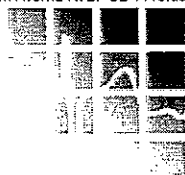
**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. 130 del 10-02-2014

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTO** il Decreto Legislativo 30.12.1992 n. 502 e successive modificazioni e integrazioni operate dai decreti legislativi 7 dicembre 1993 n. 517 e 19 giugno 1999 n. 229.
- VISTO** il Decreto Legislativo 21 dicembre 1999 n. 517 che disciplina i rapporti tra il Servizio Sanitario Nazionale e le Università.
- VISTA** La legge regionale n. 5 del 14.04.2009, recante norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale.
- VISTA** La delibera n. 994 del 22.11.2010, con la quale è stato approvato definitivamente l'Atto Aziendale e l'Organizzazione Dipartimentale in esecuzione del D.A. n. 02723/10 del 11.11.2010;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessore alla Sanità della Regione Siciliana n. 7/13 del 09 gennaio 2013 di dichiarazione di cessazione dell'efficacia del D.A. n. 01717/12 del 31.08.2012;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessore alla Sanità della Regione Siciliana n.10/13 del 09 gennaio 2013 di nomina del Commissario Straordinario Dott. Renato Li Donni dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, nelle more del provvedimento di nomina del Direttore Generale;
- VISTO** Il Decreto Ministeriale del 12.06.2006 (pubblicato sulla GURI n. 194 del 22 agosto 2006) concernente i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



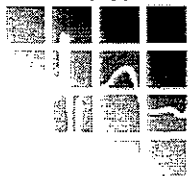
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 con la quale si è proceduto all'istituzione del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTA** la delibera n.184 dell'08.03.2013, con la quale si è proceduto alla stipula della convenzione economica tra l'AOUP e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche e la società Regeneron Pharmaceuticals Inc. rappresentata da Medpace Inc. per lo studio dal titolo: "Studio clinico randomizzato in doppio cieco sull'efficacia e la sicurezza di REGN727 in associazione ad atorvastatina rispetto alla terapia di associazione con ezetimibe e atorvastatina, a un aumento del dosaggio dell'atorvastatina e al passaggio a rosuvastatina in pazienti non controllati con atorvastatina". Prot. R727 CL-1110 - Codice Eudract 2013-002344-24, da svolgersi presso l'U.O.C. di Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche sotto la responsabilità del Prof. M. Averna;
- CONSIDERATO** Che le Parti desiderano emendare l'Allegato A del Contratto ai fini dell'aggiornamento del budget in esso contenuto;

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

DELIBERA

Di approvare l'Addendum al contratto, che prevede la modifica dell'allegato A del Contratto ai fini dell'aggiornamento del budget in esso contenuto, tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche e la società Regeneron Pharmaceuticals Inc. rappresentata da Medpace Inc. per lo studio dal titolo: "Studio clinico randomizzato in doppio cieco sull'efficacia e la sicurezza di REGN727 in associazione ad atorvastatina rispetto alla terapia di associazione con ezetimibe e atorvastatina, a un aumento del dosaggio dell'atorvastatina e al passaggio a rosuvastatina in pazienti non controllati con atorvastatina". Prot. R727 CL-1110 - Codice Eudract 2013-002344-24, da svolgersi presso l'U.O.C. di Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche sotto la responsabilità del Prof. M. Averna.

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo Addendum al Contratto secondo lo schema allegato alla presente deliberazione che ne fa parte integrante.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Commissario Straordinario
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>10-02-2016</u> e fino al <u>21-03-16</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n. _____ pagine

NOTE:

**Amendment 1
Clinical Trial Agreement**

This Amendment to the Clinical Trial Agreement ("Amendment") is entered into by and between AOUP "Paolo Giaccone", located at Via del Vespro 141, 90127 - Palermo, ("Institution"), and Regeneron Pharmaceuticals, Inc., located at 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 ("Sponsor") represented by Medpace Inc. located at Medpace Way 5375, Cincinnati, Ohio ("CRO" o "Medpace"), collectively, "the Parties".

WITNESSETH:

WHEREAS, Institution and Sponsor entered into a Clinical Trial Agreement as of 4 February 2013 ("Agreement") pursuant to which Institution is conducting a Study based on Protocol No. R727-CL-1110, entitled "A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin" (the "Protocol"); and

WHEREAS, the Parties desire to amend [Schedule A] of the Agreement in order to update the budget contained therein.

NOW THEREFORE, the Parties hereby agree as follows:

1 The following language is added to entirely amend the existing Schedule A :

“

**Emendamento n. 1 al
Contratto di Sperimentazione clinica**

Il presente Emendamento al Contratto di Sperimentazione clinica (qui di seguito denominato "Contratto") è stipulato da e tra l'AOUP "Paolo Giaccone", con sede in Via del Vespro 141, 90127 - Palermo (qui di seguito denominata "Istituzione"), e Regeneron Pharmaceuticals, Inc., con sede presso 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 (qui di seguito denominata "Sponsor"), rappresentata da Medpace Inc., con sede presso Medpace Way 5375, Cincinnati, Ohio (qui di seguito denominata "ORC" o "Medpace"), collettivamente denominate "le Parti",

PREMESSO CHE:

L'Istituzione e lo Sponsor hanno stipulato un Contratto di Sperimentazione clinica a far data dal 4 febbraio 2013 (qui di seguito denominato "Contratto") ai sensi del quale l'Istituzione conduce uno Studio sulla base del Protocollo n. R727-CL-1110, intitolato "Studio clinico randomizzato in doppio cieco sull'efficacia e la sicurezza di REGN727 in associazione ad atorvastatina rispetto alla terapia di associazione con ezetimibe e atorvastatina, a un aumento del dosaggio dell'atorvastatina e al passaggio a rosuvastatina in pazienti non controllati con atorvastatina" (qui di seguito denominato il "Protocollo"); e

le Parti desiderano emendare l'Allegato A del Contratto ai fini dell'aggiornamento del budget in esso contenuto.

TUTTO CIÒ PREMESSO, con il presente, le Parti stipulano quanto segue:

1. Bisognerà aggiungere la seguente dicitura per emendare l'attuale Allegato A:

“

SCHEDULE A	ALLEGATO A
<p data-bbox="247 647 783 714">REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.</p> <p data-bbox="274 748 756 781">PROTOCOL ID: R727-CL-1110</p> <p data-bbox="309 848 721 882">PROF. MAURIZIO AVERNA</p> <p data-bbox="418 1173 609 1200">SITE: 380-541</p> <p data-bbox="231 1232 799 1258">SCHEDULE A VERSION DATE: 05-SEP-2013</p> <p data-bbox="255 1290 775 1317">SCHEDULE A VERSION: VERSION # 2.0</p> <p data-bbox="402 1350 628 1377">COUNTRY: ITALY</p>	<p data-bbox="873 647 1398 714">REGENERON PHARMACEUTICALS INC.</p> <p data-bbox="849 748 1422 815">IDENTIFICATIVO DEL PROTOCOLLO: R727-CL-1110</p> <p data-bbox="927 848 1340 882">PROF. MAURIZIO AVERNA</p> <p data-bbox="1013 1173 1252 1200">CENTRO: 380-541</p> <p data-bbox="865 1232 1402 1290">DATA DELLA VERSIONE DELL'ALLEGATO A: 05 SETTEMBRE 2013</p> <p data-bbox="860 1321 1410 1379">VERSIONE DELL'ALLEGATO A: VERSIONE N. 2.0</p> <p data-bbox="1038 1411 1230 1438">PAESE: ITALIA</p>

SCHEDULE A	ALLEGATO A
A1 STUDY SUBJECT ENROLLMENT	A1 ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI NELLO STUDIO
<p>Enrollment for the study is competitive. Institution enrollment expectation is 3 evaluable subject. Written approval from the Sponsor or Medpace (MEDPACE) is required prior to enrolling more than 3 evaluable subject. The Parties agree that a formal amendment to this Clinical Study Agreement (Agreement) is not necessary for Institution to enroll more than the expected number of subjects. MEDPACE/Sponsor reserves the right to decrease or increase the number of study subjects at any time during the enrollment period without renegotiating based on the per-subject costs listed in this Schedule A. Notification of such an increase or decrease by MEDPACE/Sponsor shall be made in writing; email is considered writing for the purpose of this section.</p>	<p>L'arruolamento dello studio è competitivo. L'aspettativa di arruolamento dell'Istituzione è di 3 pazienti valutabili. È necessaria l'approvazione scritta da parte dello Sponsor o di Medpace (qui di seguito denominata "MEDPACE") prima di arruolare più di 3 pazienti valutabili. Le Parti convengono che non è necessario un emendamento formale del presente Accordo di studio clinico (qui di seguito denominato "Accordo") affinché l'Istituzione arruoli un numero di pazienti maggiore rispetto a quello previsto. MEDPACE/lo Sponsor si riserva il diritto di diminuire o di aumentare il numero dei pazienti dello studio, in qualsiasi momento durante il periodo di arruolamento senza rinegoziare i costi per paziente elencati nel presente Allegato A. La notifica di tale aumento o diminuzione da parte di MEDPACE/dello Sponsor deve essere presentata per iscritto. Ai fini del presente paragrafo, le e-mail sono considerate come una notifica scritta.</p>
<p>The Institution will use its best efforts to enroll the number of qualified study subjects as stated above. For the avoidance of doubt, failure to enroll a study subject within thirty to forty-five (30-45) days of activation will be deemed a breach of a material term of this Agreement and will entitle MEDPACE/Sponsor to terminate this Agreement without further obligation. Payments are based on electronic case report forms ("eCRFs").</p>	<p>L'Istituzione farà del suo meglio per arruolare il numero di pazienti qualificati per lo studio, come sopra indicato. A scanso di equivoci, il mancato arruolamento di un paziente allo studio entro trenta/quarantacinque (30-45) giorni dall'attivazione sarà considerato una violazione di una clausola sostanziale del presente Accordo e darà diritto a MEDPACE/allo Sponsor di risolvere il presente Accordo senza ulteriori obblighi. I pagamenti si basano sulle schede elettroniche di raccolta dati (qui di seguito denominate "eCRF").</p>
<p>A1.1 Fee for Each Evaluable Subject (Screening Period A) €4.019,00</p> <p>A1.2 Fee for Each Evaluable Subject (Screening Period B) €4.288,00</p>	<p>A1.1 Tariffa per ogni paziente valutabile (Periodo di screening A) €4.019,00</p> <p>A1.2 Tariffa per ogni paziente valutabile (Periodo di screening B) €4.288,00</p>

<p>A1.3 Definition of an Evaluable Subject</p> <p>An "evaluable subject" is one who has been enrolled (randomized to treatment) and in whom all the applicable terms and conditions of the protocol and this Agreement have been satisfied. Randomization occurs at Visit 3.</p>	<p>A1.3 Definizione di paziente valutabile</p> <p>Un "paziente valutabile" è un individuo arruolato (randomizzato al trattamento) che soddisfa tutte le condizioni e i termini applicabili del protocollo e del presente Accordo. La randomizzazione si esegue alla Visita 3.</p>
<p>A2 PAYMENT SCHEDULE</p>	<p>A2 PROGRAMMA DI PAGAMENTO</p>
<p>MEDPACE, as Sponsor's payment agent, shall make payment to Institution under this Agreement from funds escrowed by Sponsor for services provided according to the payment schedule below. All fees listed include 20% overhead, and all applicable taxes. VAT is not applicable because Medpace, Inc. is a US-based corporation. All amounts shown herein are calculated in EURO.</p>	<p>MEDPACE, in quanto agente dei pagamenti dello Sponsor, effettuerà il pagamento all'Istituzione conformemente al presente Accordo utilizzando i fondi depositati dallo Sponsor per i servizi forniti in base al prospetto dei pagamenti sottostante. Ogni onere elencato include il 20% delle spese generali e tutte le tasse applicabili. L'IVA non è applicabile, poiché Medpace, Inc. è una società con sede negli Stati Uniti. Tutti gli importi indicati nel presente documento sono calcolati in EURO.</p>
<p>A2.1 Ongoing Payments</p> <p>All authorized payments for study subject visits and procedures, as set forth in Table 1, will be paid by MEDPACE, on a quarterly basis and prorated, as necessary, for the actual number of study subjects for whom completed eCRFs have been accepted by Sponsor or Sponsor's representative, less fifteen per cent (15%) of each quarterly payment, which will be withheld until and paid with the final payment. Quarterly payments will be made within forty-five (45) days after the end of each quarter.</p>	<p>A2.1 Pagamenti in corso d'opera</p> <p>Tutti i pagamenti autorizzati per le visite e le procedure dei pazienti dello studio, come indicato nella Tabella 1, saranno corrisposti da MEDPACE, su base trimestrale e rateizzati, se necessario, per il numero effettivo dei pazienti dello studio per i quali lo Sponsor, o un suo rappresentante, ha accettato le schede elettroniche di raccolta dati (eCRF) complete, meno il quindici per cento (15%) di ciascun pagamento trimestrale, che sarà trattenuto e corrisposto col pagamento finale. I pagamenti trimestrali saranno eseguiti entro quarantacinque (45) giorni dalla fine di ciascun trimestre.</p>

Table 1 - Fees for Completed Clinical Visits for Randomized Subjects completing Screening Period A*

Visit	Fee
Visit 1/Week -2	€ 648.00
Visit 2/Week -1	€ 295.00
Visit 3/Day 0	€ 639.00
Visit 4/Week 4	€ 362.00
Visit 5/Week 8	€ 336.00
Visit 6/Week 12	€ 384.00
Visit 7/Week 16	€ 336.00
Visit 8/Week 24 (End Of Treatment)/ET Visit	€ 571.00
Visit 9/Week 32(End of Study)	€ 448.00
TOTAL PER PATIENT	€ 4,019.00

* Includes overhead

Table 1a - Fees for Completed Clinical Visits for Randomized Subjects completing Screening Period B*

Visit	Fee
Visit 1A/Week -6	€ 495.00
Visit 1/Week -2	€ 422.00
Visit 2/Week -1	€ 295.00
Visit 3/Day 0	€ 639.00
Visit 4/Week 4	€ 362.00
Visit 5/Week 8	€ 336.00
Visit 6/Week 12	€ 384.00
Visit 7/Week 16	€ 336.00
Visit 8/Week 24 (End Of Treatment)/ET Visit	€ 571.00
Visit 9/Week 32(End of Study)	€ 448.00
TOTAL PER PATIENT	€ 4,288.00

* Includes overhead

A2.2 Final Payment

Tabella 1 - Tariffe per le visite cliniche complete dei pazienti randomizzati che completano il periodo di screening A *

Visita	Tariffa
Visita 1/Settimana -2	€ 648.00
Visita 2/Settimana -1	€ 295.00
Visita 3/Giorno 0	€ 639.00
Visita 4/Settimana 4	€ 362.00
Visita 5/Settimana 8	€ 336.00
Visita 6/Settimana 12	€ 384.00
Visita 7/Settimana 16	€ 336.00
Visita 8/Settimana 24 (fine del trattamento)/Visita ET	€ 571.00
Visita 9/Settimana 32 (fine dello Studio)	€ 448.00
TOTALE PER PAZIENTE	€ 4,019.00

* Spese generali incluse

Tabella 1a - Tariffe per le visite cliniche complete dei pazienti randomizzati che completano il periodo di screening B *

Visita	Tariffa
Visita 1A/Settimana -6	€ 495.00
Visita 1/Settimana -2	€ 422.00
Visita 2/Settimana -1	€ 295.00
Visita 3/Giorno 0	€ 639.00
Visita 4/Settimana 4	€ 362.00
Visita 5/Settimana 8	€ 336.00
Visita 6/Settimana 12	€ 384.00
Visita 7/Settimana 16	€ 336.00
Visita 8/Settimana 24 (fine del trattamento)/Visita ET	€ 571.00
Visita 9/Settimana 32 (fine dello Studio)	€ 448.00

* Spese generali incluse

A2.2 Pagamento finale

<p>Final payment for all services performed under this Agreement will be paid to Institution by MEDPACE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Final resolution of all queries; • Upon final acceptance of all eCRFs; • The receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by Sponsor; • The return of all unused study drug, study supplies (including any equipment provided to Institution by Sponsor) and Confidential Information to Sponsor; and • Upon completion of all other applicable conditions set forth in the Agreement. 	<p>Il pagamento finale per tutti i servizi svolti nell'ambito del presente Accordo sarà corrisposto all'Istituzione da MEDPACE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopo la risoluzione finale di tutte le queries; • Dopo l'accettazione definitiva di tutte le eCRF; • Dopo il ricevimento e l'approvazione di qualsiasi documentazione normativa rilevante, come richiesto dallo Sponsor; • Dopo la restituzione di tutti i farmaci sperimentali non utilizzati, le forniture per lo studio (compresa qualsiasi apparecchiatura fornita all'Istituzione dallo Sponsor) e le Informazioni riservate allo Sponsor; e <p>Al completamento di tutte le altre condizioni applicabili stabilite nell'Accordo.</p>
<p>A2.3 Screen Failures*</p>	<p>A2.3 Esclusioni*</p>

Table 2 - Screen Failures (Screening Period A) VISIT of Failure	COST
Visit 1	€486,00
Visit 2	Visit 1 (€ 486,00) + Visit 2 (€221,00) = € 707,00

* Includes overhead

Table 1a - Screen Failures (Screening Period B)

VISIT OF FAILURE	COST
Visit 1A	€371,00
Visit 1	Visit 1A (€371,00) + Visit 1 (€317,00) = €688,00
Visit 2	Visit 1A (€371,00) + Visit 1 (€317,00) + Visit 2 (€221,00) = \$909,00

* Includes overhead

Tabella 2 - Esclusioni (Periodo di screening A)

VISITA di mancato arruolamento	COSTO
Visita 1	€486,00
Visita 2	Visita 1 (€ 486,00) + Visita 2 (€ 221,00) = € 707,00

*Spese generali incluse

Tabella 2a - Esclusioni (Periodo di screening B)

VISITA DI MANCATO ARRUOLAMENTO	COSTO
Visita 1A	€371,00
Visita 1	Visita 1A (€371,00) + Visita 1 (€317,00) = €688,00
Visita 2	Visita 1A (€371,00) + Visita 1 (€317,00) + Visita 2 (€221,00) = €909,00

* Spese generali incluse

The total combined number of screen failures should not exceed 2 for every 3 subjects randomized (will be paid on a 2:3 ratio) for whom an informed consent has been obtained and has completed the visits listed above. Payment for screen failures will be made by MEDPACE after MEDPACE has received all appropriate eCRFs, IVRS data has been entered, in addition to any other information that is requested by Sponsor to appropriately document the study subject screening procedures. Payment for all screen failure compensation will be paid once the required number of subject(s) have been randomized per ratio (2:3) with the next quarterly payment owed to the Institution. Eligible screen failure payment will be based on the order (by date) of when the subject is consented.

Il numero combinato totale di errori di screening non deve superare 2 per ogni 3 pazienti randomizzati (pagamento in base ad un rapporto di 2:3) per coloro che hanno firmato il consenso informato e che hanno completato le visite elencate sopra. Il pagamento per gli errori di screening verrà corrisposto da MEDPACE dopo che la stessa avrà ricevuto tutte le eCRF appropriate, dopo che i dati saranno stati inseriti nel sistema IVR, oltre ad ogni altra informazione richiesta dallo Sponsor per documentare in modo appropriato le procedure di screening dei pazienti dello studio. Il pagamento per tutti gli errori di screening sarà corrisposto una volta che il numero di pazienti richiesto sarà stato randomizzato secondo un rapporto di 2:3, in concomitanza con il successivo pagamento trimestrale dovuto all'Istituzione. Gli errori di screening ammissibili saranno ordinati in base alla data in cui il paziente ha rilasciato il consenso.

**A2.4 Nonrefundable Administrative/Startup Fee
€ 1.598,00**

MEDPACE shall pay Institution a non-refundable, one-time administrative fee to cover the cost of start-up activities (e.g., regulatory document collection, template source document generation, Safety Letter processing and general administrative fees) (the "Administrative Fee") within forty-five (45) days of:

**A2.4 Tariffa amministrativa/iniziale non rimborsabile
€ 1.598,00**

MEDPACE verserà all'Istituzione una tariffa amministrativa non rimborsabile e una tantum per coprire i costi di inizio dell'attività (ad esempio, raccolta di documenti normativi, generazione di documenti in base ad un modello, elaborazione di una Lettera di sicurezza e tariffe amministrative generali) (qui di seguito denominata la "Tassa

<ul style="list-style-type: none"> • Sponsor declaring Institution to be ready for study initiation and • MEDPACE's receipt of the fully executed Agreement. 	<p>amministrativa") entro quarantacinque (45) giorni dalla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dichiarazione da parte dello Sponsor che l'Istituzione è pronta a iniziare lo studio e • Ricezione da parte di MEDPACE dell'Accordo completamente formalizzato.
<p>A2.5 Unscheduled Safety Visit Payment € 180,00</p>	<p>A2.5 Pagamento di visite di sicurezza non programmate € 180,00</p>
<p>MEDPACE shall pay Institution for study subjects who incur an unscheduled safety visit that occurs after randomization in the amount as listed above per occurrence. These visits will be compensated with the final payment for subjects for whom completed eCRFs as applicable, have been accepted by Sponsor or Sponsor's representative.</p>	<p>MEDPACE rimborserà l'Istituzione per i pazienti dello studio sottoposti ad una visita di sicurezza non programmata che abbia luogo dopo la randomizzazione di un importo citato in precedenza per ogni evento. Queste visite saranno rimborsate con il pagamento finale per i pazienti per i quali lo Sponsor o un suo rappresentante ha accettato ove previsto le schede elettroniche di raccolta dati (eCRF) complete.</p>
<p>A2.6 Additional ADA Sample Safety Follow Up Visit € 180,00</p>	<p>A2.6 Visita di controllo di sicurezza aggiuntiva basata sui campioni ADA € 180,00</p>
<p>MEDPACE shall pay Institution for study subjects who incur additional safety follow up visits required for ADA titer levels in the amount as listed above per occurrence. Payment will be made within forty-five (45) days after Institution has completed all required ADA Sample Safety Follow Up Visits and upon MEDPACE's receipt of an itemized invoice and supporting documentation.</p>	<p>MEDPACE rimborserà l'Istituzione per i pazienti dello studio sottoposti a visite di controllo di sicurezza aggiuntive richieste per la misurazione dei livelli di titolazione degli ADA (anticorpi anti-farmaco) di un importo citato in precedenza per ogni evento. Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dal completamento da parte dell'Istituzione di tutte le visite di controllo di sicurezza richieste basate sui campioni ADA e a fronte del ricevimento da parte di MEDPACE di una fattura dettagliata e della documentazione di supporto.</p>
<p>A2.7 Local EC Costs</p>	<p>A2.7 Costi CE locali</p>

<p>Local EC fees will be payable upon receipt of an itemized invoice from the EC for initial review. Ongoing additional EC costs (i.e., annual renewals, amendments) will be payable as necessary upon receipt of an itemized invoice from the EC. Payments will be made within forty-five (45) days of receipt of itemized invoice. Central EC fees will be paid directly by MEDPACE.</p>	<p>Le competenze del CE locale saranno corrisposte al ricevimento di una fattura dettagliata emessa dal CE per la seduta iniziale. I costi supplementari successivi del CE (ovvero rinnovi annuali, emendamenti) saranno corrisposti, ove necessario, al ricevimento di una fattura dettagliata emessa dal CE. I pagamenti saranno effettuati entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura dettagliata. Le competenze per il CE centrale saranno corrisposte direttamente da MEDPACE.</p>
<p>A2.8 Additional Protocol-necessitated Fees Up to € 719,00</p>	<p>A2.8 Tariffe aggiuntive necessarie ai fini del Protocollo Fino a € 719,00</p>
<p>Institution will be reimbursed at actual cost for any other procedures necessitated by the Protocol (and any amendments thereto) up to € 719,00, upon MEDPACE's receipt of invoice and itemized supporting documentation.</p> <p>Additional study-necessitated fees exceeding € 719,00 may be available with written pre-approval by MEDPACE/Sponsor upon MEDPACE's receipt of invoice and itemized supporting documentation.</p> <p>Payment will be included in Institution's next quarterly payment, or paid within forty-five (45) days of receipt of invoice. The Parties agree that if all conditions set forth in this clause are met, formal written amendment of this Agreement to include the specific fees for such procedures is not required.</p>	<p>L'Istituzione sarà rimborsata in base ai costi effettivi per ogni altra procedura necessaria ai fini del Protocollo (e qualsiasi emendamento dello stesso) fino ad un importo di € 719,00, previo ricevimento, da parte di MEDPACE, della fattura e della documentazione di supporto dettagliata.</p> <p>I costi aggiuntivi necessari ai fini dello studio che superano l'importo di € 719,00, possono essere disponibili con la previa approvazione scritta da parte di MEDPACE/dello Sponsor, a fronte del ricevimento da parte di MEDPACE della fattura e della documentazione di supporto dettagliata.</p> <p>L'importo sarà incluso nel pagamento trimestrale successivo all'Istituzione oppure corrisposto entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura. Le Parti concordano che qualora fossero soddisfatte tutte le condizioni previste nel presente articolo non sarà necessario un emendamento formale scritto dell'Accordo per includere le tariffe specifiche relative a tali procedure.</p>
<p>A2.9 Additional Fee</p> <p>Additional fee for each randomized subject (at the site) that was screened between June 1 and July 31, 2013.</p> <p style="text-align: center;">€770</p> <p>This fee is intended to cover additional effort required to identify Study Subjects in a short timeframe. The additional fee will be paid with the next scheduled payment after enrollment for the</p>	<p>A2.9 Costo aggiuntivo</p> <p>Costo aggiuntivo per ciascun soggetto randomizzato (presso il centro) sottoposto a screening tra il 1° giugno e il 31 luglio 2013.</p> <p style="text-align: center;">€770</p> <p>Il costo è stato pensato allo scopo di coprire eventuali spese aggiuntive necessarie per una rapida identificazione dei Pazienti dello Studio. I pagamenti relativi ai costi aggiuntivi verranno</p>

Study is complete.	corrisposti insieme alla successiva quota programmata al termine dell'arruolamento dello Studio.
A3 MEDPACE RIGHTS & INFORMATION	A3 DIRITTI E INFORMAZIONI DI MEDPACE
MEDPACE reserves the right to withhold payments due to Institution if Investigator and/or Institution do not provide completed data resolution forms ("DCFs"), eCRFs and/or regulatory documents to MEDPACE in a timely manner.	MEDPACE si riserva il diritto di sospendere i pagamenti dovuti all'Istituzione qualora lo Sperimentatore e/o l'Istituzione non fornisca tempestivamente a MEDPACE i moduli completi di chiarificazione dei dati (qui di seguito denominati "DCF"), le eCRF e/o la documentazione normativa.
A3.1 Medpace Information	A3.1 Informazioni su Medpace
<p>All invoices submitted by Institution shall be mailed to MEDPACE at the address set forth below or emailed to siteinvoices@medpace.com. All invoices submitted by Institution must be submitted to MEDPACE within ninety (90) days of occurrence. Additional invoices or corrections to final payment may be submitted up to fifteen (15) days after receipt of the final payment to the Institution.</p> <p>Medpace, Inc. Att.ne: Clinical Operations Site Payments 5375 Medpace Way Cincinnati, Ohio 45227</p> <p>For questions regarding invoices or payments, please contact MEDPACE Clinical Operations Site Payments at 513-579-9911, escrow for R727-CL-1110.</p>	<p>Tutte le fatture presentate dall'Istituzione devono essere inviate a MEDPACE all'indirizzo indicato di seguito oppure via e-mail a siteinvoices@medpace.com. Tutte le fatture spiccate dall'Istituzione dovranno essere presentate a MEDPACE entro novanta (90) giorni dall'emissione. Le fatture aggiuntive o le correzioni al pagamento finale possono essere presentate fino a quindici (15) giorni dal momento in cui l'Istituzione avrà ricevuto il pagamento finale.</p> <p>Medpace, Inc. Att.ne: Clinical Operations Site Payments 5375 Medpace Way Cincinnati, Ohio 45227</p> <p>Per domande relative a fatture o pagamenti, si prega di contattare il Centro operativo per i pagamenti clinici di MEDPACE al numero 513-579-9911, deposito a garanzia per R727-CL-1110.</p>
A4 INSTITUTION INFORMATION	A4 INFORMAZIONI SULL'ISTITUZIONE
All payments made by MEDPACE as set forth herein shall be payable solely to Institution at the address set forth below. Any such payments which are due to any other party performing services in connection with the study shall be a matter solely between Institution and such party.	Tutti i pagamenti effettuati da MEDPACE, come indicato nel presente Accordo, saranno corrisposti esclusivamente all'Istituzione presso l'indirizzo indicato di seguito. Qualsiasi pagamento, dovuto ad altre parti che offrono servizi in relazione allo studio, compete esclusivamente all'Istituzione e

Please check box if Institution must submit an invoice to MEDPACE prior to receiving payment.

alla parte interessata.

Si prega di spuntare la casella se l'Istituzione deve presentare una fattura a MEDPACE prima di ricevere il pagamento.

Table 3 - For sites receiving payment by foreign wire transfer

Payee Information	
Beneficiary Name*	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Contact Name	Banca Nazionale del Lavoro SpA
Bank	BNL - Via Roma n. 297 - 90133 Palermo
Account No	000000200017
IBAN No	IT10W0100504600000000200017
BIC Code/Swift Code	BNLI ITRR

* The name on the account

Tabella 3 - Per i centri che ricevono il pagamento tramite bonifico bancario estero

Informazioni sul beneficiario	
Nome del beneficiario*	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Nome del referente	Banca Nazionale del Lavoro SpA
Banca	BNL - Via Roma n. 297 - 90133 Palermo
Numero di conto	000000200017
Codice IBAN	IT10W0100504600000000200017
Codice BIC/Swift	BNLI ITRR

* Intestazione del conto

2. This Amendment is effective retroactively to the Effective Date of the Agreement.
3. All other provisions of the Agreement shall remain unchanged and in effect.

Signature Page to Follow


2. Il presente Emendamento ha efficacia retroattiva a partire dalla Data di decorrenza del Contratto.
3. Tutte le altre disposizioni del presente Contratto rimangono inalterate e valide.

Segue pagina delle firme

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this Amendment in duplicate by proper persons thereunto duly authorized

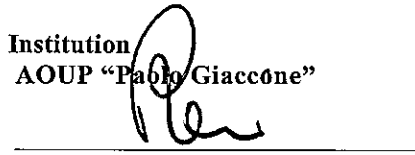
IN FEDE DI CIO', le Parti hanno ivi perfezionato il presente Emendamento in duplice copia tramite soggetti idonei legalmente autorizzati a farlo

**Per conto dello Sponsor/CRO /
On behalf of the Sponsor/CRO**



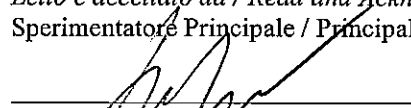
Dott. Vincenzo Lopreiato
Country Manager Medpace Italy srl

**Institution
AOUP "Paolo Giaccone"**



Dott. Renato Li Donni
Commissario Straordinario e Legale Rappresentante /
Special Administrator and Legal Representative

Letto e accettato da / Read and Acknowledged by:
Sperimentatore Principale / Principal Investigator



Prof. Maurizio Averna