

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



Deliberazione n. **304**

del. **25-03-2014**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O. di Medicina Interna e Cardioangiologia e la Società Mapi Sas, per lo svolgimento di una sperimentazione denominata "Valutazione di un programma di educazione e guida per l'aderenza al trattamento con Eliquis® (apixaban) nella fibrillazione atriale non valvolare (ARGEAN)- prot. CV 185-220 - Codice Eudract 2013-000055-41, da svolgersi presso l'U.O. di Medicina Interna e Cardioangiologia sotto la responsabilità del Dott. A. Tuttolomondo.

<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. **304** del **25-03-2014**

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.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;
- VISTO Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;



**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 e ss.mm.ii. 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";
- VISTO** Il parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica nella seduta del 04/09/2013 relativamente allo svolgimento della sperimentazione denominata "Valutazione di un programma di educazione e guida per l'aderenza al trattamento con Eliquis® (apixaban) nella fibrillazione atriale non valvolare (AEGEAN) - Prot. CV185-220 ,da svolgersi presso l'U.O. di Medicina Interna e Cardioangiologia sotto la responsabilità del Prof. A. Tuttolomondo.
- PRESO ATTO** della dichiarazione del Dott. A. Tuttolomondo attestante la destinazione dei proventi derivanti dalla Società Farmaceutica per lo svolgimento della sperimentazione clinica indicata in premessa;

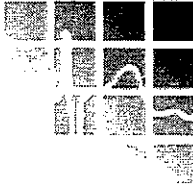
Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O. di Medicina Interna e Cardioangiologia e la Società MApi SaS, per lo svolgimento di una sperimentazione clinica denominata "Valutazione di un programma di educazione e guida per l'aderenza al trattamento con Eliquis® (apixaban) nella fibrillazione atriale non valvolare (AEGEAN) - Prot. CV185-220- Codice Eudract 2013-000055-41, da svolgersi presso l'U.O. di Medicina Interna e Cardioangiologia sotto la responsabilità del Dott. A. Tuttolomondo;

Di prendere atto che il Dott. Tuttolomondo, Sperimentatore Principale, ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

- Borse di studio
- Acquisto attrezzature



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

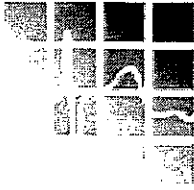


Eventuali variazioni sulla modalità di ripartizione dei proventi da parte dello sperimentatore potranno essere effettuate previa autorizzazione della Direzione Strategica;

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

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

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Commissario Straordinario
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p><input type="checkbox"/> 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 25-03-14 e fino al 23-06-14</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> 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:

CLINICA

Tra

Between

L'Ente "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico" (qui di seguito per brevità denominata "Ente"), Codice Fiscale 05841790826 e Partita IVA 05841790826, con sede in Palermo, Via Del Vespro 127, nella persona del Direttore Generale e Legale Rappresentante Dott. Renato LI Donni, come tale munito di idonei poteri

The "Policlinico University Hospital" (hereafter referred to as the "Hospital" in the interest of brevity), Tax ID 05841790826 and VAT ID 05841790826, with registered Headquarters in Palermo, Via Del Vespro 127, in the person of its legal representative Director-General Dr. Renato LI Donni, who holds the necessary authority for the purpose.

e

and

la Società Mapi S.A.S.(qui di seguito per brevità indicata come "CRO"), Partita IVA: FR66378472872, con sede in 27, rue de la Villette, 69003 Lyon - France, nella persona del Direttore Medico Xavier FOURNIE, come tali muniti di idonei poteri di seguito singolarmente/collettivamente "la parte/le parti"

the Company Mapi S.A.S. (hereafter referred to as the "CRO" in the interest of brevity), VAT ID FR66378472872 with registered address at 27 rue de la Villette, 69003 Lyon - France, represented by its Medical director Xavier FOURNIE, who also hold the necessary authority for the purpose.

Hereafter individually/collectively referred to as "the party/the parties"

Premesso che

- Bristol-Myers Squibb International Corporation (di seguito indicata come "Società")svolge la sua attività nella ricerca, sviluppo, produzione e vendita di prodotti farmaceutici, nutrizionali e prodotti medicali,
- Bristol-Myers Squibb International Corporation ha delegato la gestione operativa dello Studio a MAPI SAS nel quadro di un contratto di servizi.

Whereas

- Bristol-Myers Squibb International Corporation (hereafter referred to as the "Company") conducts business in the research, development, manufacture and sale of pharmaceutical, nutritional and healthcare products,

- Bristol-Myers Squibb International Corporation has delegated the operational management of the Study to MAPI SAS in the

- è interesse della Società effettuare una sperimentazione denominata "Valutazione di un programma di educazione e guida per l'aderenza al trattamento con Eliquis ® (apixaban) nella fibrillazione atriale non valvolare (AEGEAN)" ("Sperimentazione") avente ad oggetto il Protocollo EudraCT 2013-000055-41, Codice Identificativo CV185-220 (di seguito "Protocollo"), presso il Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
- il Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica dell'Ente è dotata delle necessarie ed idonee strutture per l'esecuzione della Sperimentazione, conformemente a quanto previsto dal D.M. 15/7/1997 e dal D. Lgs. 211/03;
- che la Società ha ottenuto, ai sensi dell'art. 7 del D.Lgs. 211/03, parere unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico per la Sperimentazione "AEGEAN", in qualità di Centro Coordinatore della Sperimentazione, nella seduta dell'11 luglio 2013,
- che il Comitato Etico dell'Azienda, nella seduta del 04 settembre 2013 ha espresso il proprio parere favorevole all'esecuzione della Sperimentazione;
- che la Società ha stipulato, a copertura delle responsabilità civili derivanti dalle proprie sperimentazioni cliniche ed in conformità alla

frame of a services agreement

- The Company has an interest in conducting the clinical trial entitled: Assessment of an Education and Guidance Programme for Eliquis ® (apixaban) Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation (AEGEAN)" ("Trial") for the implementation of Protocol EudraCT number 2013-000055-41, ID code CV185-220 (hereafter "The Protocol"), within the facilities of the Department "Biomedico di Medicina Interna e Specialistica".
- the Department "Biomedico di Medicina Interna e Specialistica" of the Hospital is equipped with the necessary and suitable facilities for the conduct of the Trial, in accordance with the provisions of the Ministerial Decree of 15 July 1997 and Legislative Decree no. 211/03;
- the Company has received, pursuant to art. 7 of Legislative Decree no. 211/03, a single positive opinion in relation to the execution of the Trial "AEGEAN" from the Ethics Committee for Clinical Trials as the Coordinating Centre for the Clinical trial in the meeting of 11jul2013,
- the Hospital's Ethics Committee, during its meeting of 04sep2013 has delivered its positive opinion in relation to the execution of the Trial;
- the Company has taken out suitable insurance

normativa vigente, un'adeguata assicurazione;

L'ente accetta espressamente che il Promotore sia un terzo beneficiario del presente contratto e che il Promotore possa far valere i propri diritti ai sensi del presente contratto. Inoltre, l'Ente accetta espressamente che nella misura in cui il Promotore non sia in grado di far valere i propri diritti come terzo beneficiario, l'Ente concederà alla CRO il beneficio dei diritti dello Sponsor ai sensi del presente contratto, che avrà il diritto di trasferire tali diritti e benefici al Promotore. In particolare, alcuni di questi importanti diritti comprendono le pubblicazioni, la riservatezza ed i diritti di proprietà intellettuale.

Il rapporto di Mapi con l'Ente e lo Sperimentatore nell'ambito del presente accordo è quella di contraenti indipendenti, e questo accordo non è, e non è destinato a, rendere le parti soci, co-imprenditori, o agenti di un altro. Nessuna parte del presente accordo ha il potere di impegnare o di obbligare l'altra parte.

Tutto ciò premesso,

si conviene e si stipula quanto segue

Art. 1

Le premesse e gli allegati fanno parte integrante della presente convenzione.

cover against civil liability claims arising from the clinical trial activities in accordant with applicable regulations;

Hospital expressly agrees that the Sponsor is a third-party beneficiary to this contract and that the Sponsor may enforce its rights under this contract. Furthermore, Hospital expressly agrees that to the extent Sponsor is not able to enforce its rights as a third-party beneficiary, Hospital will grant CRO the benefit of Sponsor's rights under this contract, who will have the right to transfer such rights and benefits to the Sponsor. In particular, some of these important rights include publication, confidentiality and intellectual property rights

The relationship of the CRO to the Hospital and Investigator under this Agreement is that of independent contractors, and this Agreement shall not, and is not intended to, make the parties partners, joint venturers, or agents of one another. No party to this Agreement shall have the power to bind or obligate the other party.

All the above being stated,

the parties hereto agree as follows

Art. 1

Art. 2

L'Ente autorizza, ai sensi di Legge, il Prof. Antonino Tuttolomondo dell'U.O.C. Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica dell'Ente a condurre la Sperimentazione (di seguito per brevità "Responsabile della Sperimentazione").

Il Responsabile della Sperimentazione sarà coadiuvato, nell'esecuzione della Sperimentazione, dal personale medico strutturato (d'ora in avanti denominati "Sperimentatori") che al riguardo abbia dato la propria disponibilità, come da espressa dichiarazione scritta agli atti dell'Ente.

Art. 3

La Sperimentazione avrà una durata presumibile di circa 48 settimane dall'inizio della Sperimentazione stessa, che in questo centro é previsto per il mese di maggio 2014 e il completamento della Sperimentazione é previsto per maggio 2015, salvo eventuale prolungamento.

Art. 4

La Sperimentazione dovrà essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, visionato ed accettato dal Responsabile della Sperimentazione, approvato dal Comitato Etico di riferimento ed in conformità a tutte le normative nazionali e comunitarie applicabili alle sperimentazioni cliniche ed ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

La Sperimentazione sarà, altresì, condotta in

The preambles and attachments form an integral part of this agreement.

Art. 2

The Hospital authorises, pursuant to the Law, Prof. Antonino Tuttolomondo of the Department "Biomedico di Medicina Interna e Specialistica" of the Hospital to conduct the Clinical Trial (hereafter referred to as the "Principal Investigator" in the interest of brevity).

During the course of the study, the Principal Investigator will receive assistance from other permanent medical staff (hereafter referred to as the "Investigators") who have made themselves available through a written declaration, a copy of which shall be retained in the Hospital records.

Art. 3

The Trial will have a presumed duration of approximately 48 weeks from its commencement, which, for this centre, is expected to occur in the month of may 2014; the completion of the Trial is expected by may 2015, notwithstanding possible extensions.

Art. 4

The Trial shall be conducted under strict compliance with the Protocol, as reviewed and accepted by the Principal Investigator and approved by the relevant Ethics Committee, as well as all applicable national and European regulations on clinical trials and ethical and professional principles of medical practice.

conformità alla Dichiarazione di Helsinki, alle GCP e ICH ed alle procedure descritte nel Protocollo e nei documenti specifici della Sperimentazione. Con la sottoscrizione della presente convenzione, l'Ente ed il Responsabile della Sperimentazione dichiarano di conoscere ed accettare i suddetti documenti.

Art. 5

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.L.gs 196/03.

Art. 6

La Società si impegna a fornire gratuitamente, per tutta la durata della Sperimentazione (nella quantità preventivata) i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione: Eliquis 2.5 mg e Eliquis 5 mg (di seguito collettivamente "Farmaci") e gli eventuali test di controllo. Le quantità saranno adeguate alla numerosità della casistica trattata.

I Farmaci verranno inviati dalla Società alla farmacia dell'Ente, il quale provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007.

The Trial shall be also conducted in accordant with the Helsinki Declaration, GCP and ICH guidelines, and the procedures described in the Protocol and other specific documents relating to the Clinical Trial. By underwriting this agreement, the Hospital and the Principal Investigator acknowledge and accept the aforementioned documents.

Art. 5

The Principal Investigator, prior to commencing the Trial, must acquire the required informed consent document from the patient. The consent procedures must comply with Legislative Decree 196/03.

Art. 6

The Company agrees to provide, free of charge and for the whole duration of the Trial (in the quantities agreed) the pharmaceutical products used in the Trial: Eliquis 2.5 mg and Eliquis 5 mg (hereafter collectively referred to as "Drugs") and any follow-up tests. Quantities shall be adequate for the treatment of the anticipated number of patients.

The Company shall send the Drugs to the Hospital, which shall ensure appropriate record-keeping, storage and delivery to the Principal Investigator, as provided for in art. 7 of the Ministerial Decree dated 21 December 2007.

Art. 7

Art. 7

7.1 In relazione all'attività oggetto della presente convenzione, che prevede un numero massimo di 6 pazienti, la Società si impegna a riconoscere all'Ente gli importi riportati nell'Allegato A.

Gli importi di cui sopra devono intendersi comprensivi delle spese sostenute per gli esami strumentali o previsti dal protocollo effettuati localmente.

La Struttura non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di deviazioni del protocollo o di violazione delle GCP e/o procedure operative standard "*nome Società*"

7.2 Resta inteso che l'Ente non riceverà alcun importo per pazienti non valutabili, a causa di inosservanza del Protocollo o di violazione delle GCP, e/o delle ICH e/o di leggi applicabili e/o nei documenti specifici della Sperimentazione.

Qualora durante l'esecuzione della Sperimentazione, a seguito della somministrazione dei farmaci in studio, si rendessero necessarie, a giudizio dello Sperimentatore e a garanzia del paziente, indagini e/o procedure non previste dal protocollo di studio e opportunamente documentate, si conviene che la Società rimborserà integralmente all'Ente i relativi importi.

7.1 In relation to the activities hereof, in which a maximum of 6 patients are expected to participate, the Company agrees to pay the Hospital the amounts determined in exhibit A.

The above amounts should be deemed inclusive of all expenses borne for diagnostic tests conducted locally in accordance with the protocol. No additional costs, therefore, will be borne by the Department or the National Health System.

The Department will not receive any payment for patients who are not evaluable as a result of deviation from the protocol, or violations of GCP and/or the standard operating procedures of "*Company Name*".

7.2 It is understood that the Hospital will not receive any amounts for patients who are not evaluable as a result of a failure to observe the Protocol, or violations of GCP and/or ICG and/or applicable laws and/or in Trial-specific documents. Following the administration of the investigational drugs, should tests and/or procedures not listed in the study protocol be deemed necessary by the Investigator in the interest of the patient, it is agreed that the Company shall reimburse the associated costs in full.

Art. 8

The amounts mentioned in article 7 will be paid

Art. 8

Gli importi di cui al precedente articolo 7 verranno corrisposti all'Ente, entro 90 giorni fine mese data fattura, con le seguenti cadenze indicate nell'Allegato A.

Alla fine dello studio e una volta che il centro sarà chiuso, le fatture saranno accettate dalla CRO fino a 90 giorni al più tardi dalla chiusura del centro stesso. Le fatture inviate alla CRO dopo il periodo di 90 giorni saranno rifiutate e non saranno effettuati ulteriori pagamenti dalla CRO all'ospedale.

Art. 9

La Società dichiara di aver stipulato, in conformità della normativa vigente, idonea polizza assicurativa -come riportato in premessa- a copertura delle responsabilità civili su di essa gravanti in qualità di promotore della Sperimentazione. La Società solleva inoltre l'Ente ed il personale da esso dipendente dalle responsabilità connesse alla Sperimentazione, nei termini di cui all'art. 5.8.1 del Decreto Ministeriale 15.07.1997 (G.U. n. 162 del 18.08.1997) e dall'art. 3 del Decreto Legislativo n. 211 del 24.06.2003 (G.U. n. 184 del 09.08.2003) e comunque dalla normativa vigente; resta salva l'eventuale più ampia copertura assicurativa garantita dalla polizza stipulata.

L'Assicurazione non si applica nella misura in cui le pretese siano attribuibili a: i) negligenza dell'Ente o

to the Hospital within 90 days of the end of the month of issue of the invoice and according to exhibit A.

At the end of the study and once the site is closed, invoices will be accepted by CRO up to 90 days at the latest after the site is closed. Invoices sent to CRO after the 90 days period will be refused and no further payments will be made by CRO to the Hospital.

Art. 9

The Company declares that it has taken out, in accordance with the applicable regulations, a suitable insurance policy - as indicated in the preamble - to cover against civil liability claims which may arise against the Sponsor of the Clinical Trial. The Company also agrees to hold the Hospital and its employees harmless with respect to liability arising from the Trial in accordance with art. 5.8.1 of the Ministerial Decree of 15 July 1997 (Official Gazette issue 162 of 18 August 1997) and art. 3 of Legislative Decree no. 211 dated 24 June 2003 (Official Gazette issue 184 of 09 August 2003) and any other applicable regulation, notwithstanding the possibility for the insurance policy to provide an even greater level cover.

This Insurance does not apply to the extent any such claims are attributable to:

i) Agency and or Investigator's negligence, wilful act/omission;

dello Sperimentatore azione/omissione dolosi; ii) Agency and or Investigator's failure to follow the terms of this Contract/Protocol;

ii) mancata osservanza delle condizioni presenti in tale contratto/protocollo; iii) Standard of care medical treatment (inclusive of drugs and procedures) for a Study subject's underlying condition; or

iii) terapia standard con cure mediche (comprensivo di farmaci e procedure) per la condizione di base del soggetto partecipante allo studio, oppure iv) Study subject's (a) failure to follow instructions provided by Study personnel; (b) wilful and wrongful acts or omissions; and/or [optional: (c) negligence].

iv) da parte del soggetto partecipante allo studio (a) mancata osservanza delle istruzioni fornite dal personale coinvolto nello studio (b) azioni o omissioni intenzionali e illeciti, e / o [opzionale: (c) negligenza].

Art. 10

This agreement shall come into force on the date of signing and terminate on march 2016, if not rescinded earlier. Should the trial continue beyond the above stated term, the agreement shall be understood to be automatically renewed for the time required to bring the Trial to its conclusion.

Art. 10

La presente convenzione avrà validità dal giorno della sua sottoscrizione e terminerà il marzo 2016, salvo il caso di anticipato scioglimento. Qualora la sperimentazione dovesse proseguire oltre detto termine, il contratto si intenderà tacitamente rinnovato sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione medesima. La CRO/Società potranno recedere, prima della scadenza, dal presente atto, mediante raccomandata con avviso di ricevimento. In caso di recesso anticipato, la Società corrisponderà all'Ente le spese non revocabili che questa documenti di avere già sostenuto per l'utile esecuzione della Sperimentazione ed i compensi maturati fino al momento del recesso. La Società avrà diritto di ricevere, come proprietaria a titolo

The CRO/Company may withdraw from this agreement prior to the expiry date by notifying the other party via registered letter with delivery receipt. In the event of early withdrawal, the Company shall reimburse the Hospital all documented incurred and unavoidable costs associated with the Trial and pay the consideration amounts earned up until the time of withdrawal. The Company shall retain the right to receive, as original owner of the research, all results, including partial results, produced by the hospital within 30 (thirty) days of the cessation of the relationship.

originario, tutti i risultati, anche parziali, raggiunti dall'Ente, entro 30 (trenta) giorni dallo scioglimento del rapporto.

La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di almeno quindici anni dal termine della Sperimentazione.

Nessun'altra pretesa potrà essere avanzata dall'Ente, in conseguenza dell'anticipata cessazione della presente convenzione.

Art. 11

L'Ente si impegna a mantenere segrete tutte le informazioni, ricevute dalla Società/CRO, o comunque acquisite nel corso della Sperimentazione, sul prodotto o sui risultati della Sperimentazione stessa.

Art. 12

In considerazione di quanto previsto dal D.M. 12 maggio 2006, art. 5, comma 3 lett. c); le parti concordano che i risultati della Sperimentazione dovranno essere sempre discussi dal Responsabile della Sperimentazione insieme al rappresentante della Società, prima della pubblicazione, anche ai fini della tutela brevettuale e che, in ogni caso, nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri avranno completato il Protocollo i dati saranno stati

Any Trial documentation which remains in the possession of the Hospital shall be retained for at least fifteen years following the completion of the Trial.

No other claims may be made by the Hospital following the early cessation of this agreement.

Art. 11

The Hospital agrees to maintain confidentiality in relation to information received by the Company/CRO or in any case acquired during the course of the Trial, concerning the products of the results of the Trial itself.

Art. 12

Having considered the provisions of the Ministerial Decree of 12 May 2006, art. 5, clause 3-c, the parties agree that the Trial results shall always be discussed by the Principal Investigator with a Company representative prior to undergoing publication, also in the interest of protecting intellectual property. In any case, no publication will be considered until such time as all patients in all centres complete the Protocol and data are processed.

Art. 13

The parties, in their individual capacity as independent data controllers, agree to comply with

elaborati.

Art. 13

Le Parti, nelle rispettive qualità di titolari autonomi del trattamento dei dati, si impegnano a rispettare le disposizioni del Lgs. 196/03 e successive modifiche ed integrazioni, le Linee Guida del Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle Sperimentazioni Cliniche di medicinali (con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla notificazione, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e sicurezza delle informazioni).

Le Parti si impegnano, ciascuna per la parte di propria competenza, ad adottare tutte le misure di sicurezza sia tecniche che organizzative imposte dalle norme applicabili e linee guida, per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro ogni accidentale o illegittima distruzione o accidentale perdita e danno, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro tutte le altre illegittime e non autorizzate forme di trattamento.

Art. 14

I risultati della Sperimentazione appartengono in via esclusiva alla Società anche per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili, fermo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori. L'Ente potrà servirsi, previa autorizzazione della Società, di tali

the provisions of Legislative Decree 196/03 as amended, the Italian Privacy Ombudsman Guidelines for the treatment of personal data in pharmacological clinical trials (in particular, in relation to data treatment, data formats, notification, designation of data handling roles, storage and safety of information).

The Parties undertake, each within their sphere of competence, to adopt all technical and organisational measures required under the applicable regulations and guidelines to protect the data collected during the Trial against any accidental or unlawful destruction or loss, unauthorised alteration, disclosure or access, and against any other unlawful and unauthorised data handling activities.

Art. 14

The results of the Trial are the sole property of the Company; this includes any patentable rights, notwithstanding the right of the inventors to be acknowledged as authors. The Hospital may avail itself, where authorised by the Company, of these inventions for internal research and scientific purposes only.

Art. 15

The Principal Investigator shall keep the Company

eventuali invenzioni esclusivamente per scopi di ricerca e scientifici all'interno dell'Ente.

Art. 15

Il Responsabile della Sperimentazione verrà informata dalla Società sull'andamento della Sperimentazione e provvederà a comunicare alla stessa l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente od indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco ai pazienti osservati e/o allo svolgimento della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo e/o dalle GCP e/o delle ICH e/o dalle leggi applicabili e/o dai documenti specifici della Sperimentazione.

Art. 16

L'Ospedale dichiara e garantisce che tutto il personale coinvolto nello Studio sia qualificato e continuerà ad essere qualificato a condurre studi clinici ai sensi delle leggi vigenti e sarà tempestivamente notificato alla Società/CRO qualsiasi modifica di tale rappresentanza.

Affinché il Promotore possa adempiere alla sua certificazione ed agli altri obblighi in materia di conflitto di interessi in accordo con la normativa FDA 21 CFR Parte 54 e le altre disposizioni legislative e regolamentari che di volta in volta possono essere o diventare

informed about the progress of the Trial and shall notify the same in the event of any adverse events or severe adverse events which may occur during the course of the trial and related, whether directly or indirectly, to the drug administered to the study subjects and/or the study procedures conducted in accordance with the Protocol and/or GCP and/or ICG and/or applicable laws and/or Trial-specific documents.

Art.16

The Hospital represents and warrants that all personnel involved with the Study are qualified and will continue to be qualified to conduct clinical trials under applicable Laws and will promptly notify the Company/CRO of any change in this representation.

So that the Company may fulfil its certification and other financial disclosure obligations under 21 CFR Part 54 to the United States Food and Drug Administration and such other laws and regulations as may from time to time be or become applicable with respect thereto, the Principal Investigator and each Investigators shall provide such financial disclosures to the Company as the Company may request, on such forms as the Company may supply or as the Company may approve. During the time the Study is being conducted and for one (1) year thereafter, the Principal Investigator and each Investigators shall

applicabile in relazione ad essi, lo Sperimentatore ed ogni Co-sperimentatore deve fornire tali informazioni inerenti al conflitto di interessi al Promotore nelle modalità richieste dallo stesso, in particolare nella forma che il Promotore può fornire o può approvare. Durante il periodo di conduzione dello studio e per un (1) anno dopo, lo Sperimentatore ed ogni Co-sperimentatore deve aggiornare tali moduli prontamente e fornire gli stessi al Promotore come richiesto dallo stesso o ogni volta che si verifici un cambiamento materiale nelle informazioni divulgate da un modulo precedente.

Art. 17

Ciascuna delle parti rispetterà tutte le leggi anti-corruzione applicabili ed ogni legge locale od internazionale applicabile anti-corruzione o danneggiamento. Le parti convengono che il Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti vieta la corruzione e il pagamento con denaro o oggetti di valore a funzionari governativi, partiti politici o candidati ai fini di ottenere o mantenere l'attività con corruzione. L'Ente e lo Sperimentatore concordano di non essere a conoscenza di alcun incentivo inadeguato e che non intendono intraprendere alcuna azione per conto dello Sponsor o CRO, che sarebbe in conflitto con le leggi anti-corruzione, i regolamenti o i requisiti al fine di

update such forms promptly and provide same to the Company as may be requested by the Company or whenever any material change occurs in the information disclosed by a previous form.

Art. 17

Each party will comply with all applicable anti-bribery law and any applicable local or international anti-bribery or corruption laws. The parties agree that the U.S. Foreign Corrupt Practices Act prohibits bribery and the payment of money or anything of value to government officials, political parties or candidates for the purpose of corruptly obtaining or retaining business. Hospital and Principal Investigator agree(s) that they are not aware of any inappropriate inducement and that they will not take any action on Company's or CRO's behalf which would conflict with applicable anti-corruption laws, regulations or the requirements to avoid non-inducement under codes.

Art. 18

This agreement may not be transferred or assigned to third parties without prior consent from the Company.

Art. 19

For any disputes arising from the interpretation and execution of this agreement which may not be resolved amicably, the sole competent court shall

evitare la non-persuasione di cui ai codici .

be the Court of Palermo.

Art. 18

La presente convenzione non potrà dalla Ente venire ceduto né comunque trasferito a terzi, senza preventivo assenso scritto della Società.

Art. 19

Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione della presente convenzione, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo.

Art. 20

Ogni rilevante modifica della presente convenzione dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente atto viene firmato dalle parti contraenti e sottoscritto per consenso dal Responsabile della Sperimentazione.

Le spese di bollo sono a carico della Società; l'eventuale registrazione in caso d'uso sarà a carico della parte interessata.

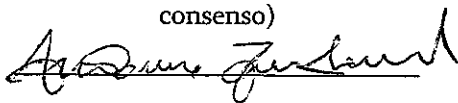
li, _____

Palermo li, _____

L'Ente "Azienda Ospedaliera Universitaria Policlínico"

Il Direttore Generale Dott. Renato LI Donni

Il Responsabile della sperimentazione (per consenso)



Art. 20

Any relevant modification of this agreement shall be formalised in writing. This deed shall be signed by the contracting parties and also, for acceptance, by the Principal Investigator.

Stamp duties shall be payable by the Company; registration costs in case of use shall be borne by the party seeking registration.

Dated at Palermo, 25-03-14

Policlinico University Hospital
Director-General Dr. Renato LI Donni

The Principal Investigator (for acceptance)

Date: 13 FEB 2014

The CRO on behalf of the Company

Dr. Xavier FOURNIE

For the purposes of art. 1341 of the Civil Code, the clause in art. "Court of Palermo" is hereby expressly approved.

The CRO on behalf of the Company

Dr. Xavier FOURNIE

13 FEB 2014

Dr Xavier Fournie, M.D.
Corporate Medical Director
Exec. VP, Global Medical Affairs
Mapi Real World Evidence

La CRO in rappresentanza

del Promotore

Dott. Xavier
FOURNIE

13 FEB 2014

Dr Xavier Fournie, M.D.
Corporate Medical Director
Exec. Vice President of Medical Affairs
Mapi Real World Evidence



Ai fini di cui all'art. 1341 del c.c. si approva
specificamente la clausola relativa all'art. "Foro
di Palermo"

Societa'

Dott.

La CRO in rappresentanza del Promotore

Dott. Xavier FOURNIE

13 FEB 2014

Dr Xavier Fournie, M.D.
Corporate Medical Director
Exec. Vice President of Medical Affairs
Mapi Real World Evidence

Allegato A	Exhibit A
<p>A. Definizioni e condizioni di pagamento</p> <p>Il budget dello Studio riflette il compenso e i pagamenti totali ricevuti ai sensi del contratto. Il totale di tutti i pagamenti (inclusi i trasferimenti di apparecchiature e materiali all'ENTE/SPERIMENTATORE) rappresentano il valore equo di mercato locale per i servizi effettivamente prestati. I pagamenti non possono essere legati al risultato dello Studio. Lo SPONSPOR si riserva il diritto di chiedere il rimborso di tutti i pagamenti che non vengono guadagnati in base al contratto.</p> <p>Spese di set-up</p> <p>Tutte le spese di start-up dovranno essere pagate alla sottoscrizione del presente contratto come concordato e indicato nel Programma dei pagamenti e comprenderanno tutte le spese amministrative e le spese sostenute per lo svolgimento delle attività pre-sperimentazione del Protocollo. Non verrà pagata nessuna spesa di start-up aggiuntiva.</p> <p>Nel caso in cui la sperimentazione clinica non proceda presso il centro per motivi indipendenti dalla volontà dell'ENTE, lo SPONSOR attraverso Mapi rimborserà i costi ragionevoli (cioè il completamento documentato di sondaggi; la revisione di applicazione etica/foglio informativo del Soggetto di STUDIO; la fornitura di documenti della sperimentazione clinica).</p>	<p>A. Payment definitions and conditions</p> <p>The Study budget reflects the total compensation and payments received under the agreement. The total of all payments (including equipment/materials transfers to Institution/Investigator) represent local fair market value for the services actually provided. Payments cannot be tied to the outcome of the Study. Company reserves the right to seek reimbursement of all payments that are not earned under the agreement.</p> <p>Set-up fees</p> <p>All start-up fees will be paid on execution of the agreement as agreed and outlined in the payment schedule and will include all administrative fees and expenses incurred in conducting the Protocol pre-trial activities. No additional start-up fees will be payable.</p> <p>In the event that the clinical trial does not proceed at the site for reasons beyond the control of the Hospital, the Company through the CRO will reimburse you for reasonable costs incurred (i.e. documented completion of surveys; review of ethics application/STUDY Subject information sheet; provision of clinical trial package documents).</p>

Spese di visita

Il pagamento sarà effettuato per Soggetti della sperimentazione clinica valutabili (come definiti in precedenza) al momento della ricezione schede cliniche per la raccolta dati (eCRF/CRF). CRF/eCRF devono essere completate per la soddisfazione dello Sponsor e inserite/presentate entro 30 giorni dalla data di visita del paziente. Il completamento delle schede di raccolta dati (eCRF/CRF) deve essere effettuato con una certa frequenza per garantire l'esaminazione dei dati in modo tempestivo. Il pagamento può essere rifiutato nel caso in cui le schede cliniche per la raccolta dati non siano presentate nel rispetto delle scadenze di cui sopra.

Le spese di visita dovranno essere pagate in conformità al programma dei pagamenti nella Sezione C di seguito del presente Allegato. Il pagamento sarà effettuato solo per le visite completate per i Soggetti di STUDIO valutabili.

Le spese di visita includeranno:

Le spese generali dell'ENTE se non concordate preventivamente e dettagliatamente nella Sezione C

Tutte le spese sostenute dallo SPERIMENTATORE per conto dell'ENTE per la realizzazione e il completamento dello STUDIO in conformità con il PROTOCOLLO (inclusi, ma non solo, tutti i costi connessi allo svolgimento della sperimentazione clinica, incluse valutazioni cliniche, procedure, tempo del coordinatore dello STUDIO e dello SPERIMENTATORE, raccolta e preparazione dei campioni, completamento di CRF come definito nel PROTOCOLLO)

Le spese di archiviazione necessarie per conformarsi agli obblighi applicabili ai sensi di ICH GCP.

Le spese di set-up dello STUDIO se non concordate in anticipo e definite nella sezione C.

Spese per l'audit

Le spese di visita dovranno essere versate una volta all'anno per tutti quei pazienti che hanno completato la loro Ultima Visita (V6) e per tutti i ritiri prematuri. L'Ente redigerà 2 fatture durante il periodo dello Studio (2 anni). L'ENTE dovrà emettere fattura a Mapi per l'approvazione, elencando le voci da versare in base alle visite effettuate, l'IVA, se del caso (IVA non applicabile ai sensi dell'Articolo 196 della Direttiva del Consiglio 2006/112/CE relativa al sistema comune d'imposta sul valore aggiunto). All'approvazione da parte dello SPONSOR, le spese saranno pagate sul conto dettagliato nella Sezione B di seguito entro novanta (90) giorni dalla data della fattura.

Visit Fee

Payment will be made per evaluable Clinical Trial Subject (as defined above) upon receipt of case report forms (eCRFs/CRFs). CRFs/eCRFs should be completed to the satisfaction of the Sponsor and entered/submitted within 30 days from patient visit date. Completion of case report forms (eCRFs/CRFs) should be undertaken on a frequent basis to ensure data can be reviewed in a timely fashion. Payment may be withheld if case report forms are not being submitted according to timelines above.

The Visit Fee will be paid in accordance with the payment schedule in Section C below of this exhibit. Payment will only be made for completed visits for evaluable STUDY Subjects.

The Visit Fee is inclusive of all:

Institution Overheads unless agreed in advance and detailed in section C

All costs incurred by the Principal Investigator on behalf of the Hospital in carrying out and completing the STUDY in accordance with the PROTOCOL (including but not limited to all costs associated with the conduct of the clinical trial, including, clinical assessments, procedures, the Principal Investigator's and STUDY coordinator's time, collection and preparation of specimens, completion of the CRFs as stipulated in the PROTOCOL)

Archiving fees necessary to comply with the applicable obligations under ICH GCP.

STUDY set-up fees unless agreed in advance and detailed in section C.

Audit fees

The Visit Fees will be paid once a year for all patients who have their Last Visit completed (V6) and for all premature withdrawals. The Hospital will invoice 2 invoices during the course of the study (2 years). The Hospital will issue an invoice to the CRO for approval, listing the items to be paid according to the Visits performed, including VAT where appropriate (VAT not applicable according to Article 196 of Council Directive 2006/112/EC on the common system of value added tax). On approval by the Company, the fees will be paid to the account detailed in section B below within ninety (90) days of

L'ultima rata dovrà essere versata solo dopo che:

- Tutti gli CRF e le forniture cliniche non utilizzate sono state ricevute dallo SPONSOR;
- il centro dello STUDIO ha debitamente compilato e presentato tutti i moduli e le ricevute dei registri necessari relativi alla distribuzione, all'uso e alla restituzione del farmaco di STUDIO;
- tutte le domande trovano risposta e il file viene chiuso.

Spese aggiuntive

Solo le spese di cui alle presenti Disposizioni finanziarie saranno dovuti da Mapi. Se richiesto, può essere considerato il rimborso di spese aggiuntive ragionevoli all'Istituto nell'ambito di applicazione del protocollo nello svolgimento dello studio. Tali spese sono limitate a elementi specifici che sono necessari per supportare i requisiti del protocollo e che non vengono evidenziati all'inizio dello studio, e saranno pagate da Mapi rigorosamente previa autorizzazione scritta (via e-mail e/o lettera) tra lo SPONSOR e l'ENTE esclusivamente al ricevimento di una fattura valida.

B. Dettagli di pagamento del Beneficiario – tutti i pagamenti e gli avvisi di versamento- come da fatture

Dettagli Beneficiario

Nome del Beneficiario	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Nome della banca	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.
Indirizzo della banca	Via Roma n. 297, Palermo
Codice di avviamento bancario	04600
Nome conto bancario	
Numero di conto bancario	218030
IBAN	IT86P010050460000000 0218030
BIC/SWIFT	BNLIITRR

the date of invoice.

The final installment will be made only after:

- All CRF's and unused clinical supplies have been received by the Company;
- the STUDY site has duly completed and submitted all required forms and logs reconciling receipt, dispensing, use and return of STUDY drug;
- all queries are answered and the file is closed.

Additional Fees

Only the fees defined in this Financial Schedule will be payable by the CRO. If required, reimbursement of reasonable, additional expenses to the Hospital in the scope of the protocol can be considered throughout the conduct of the study. These expenses are limited to specific items that are needed to support protocol requirements and that are not highlighted at study start, and will be paid by CRO strictly on prior written agreement (e-mail and/or letter) between Company and Hospital upon receipt of a valid invoice only.

B. Payee Account Details – all payments and remittance advices as per invoices

Payee Details

Payee Name	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Bank Name	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.
Bank Address	Via Roma n. 297, Palermo
Bank Sort Code	04600
Bank account name	
Bank Account No.	218030
IBAN N°	IT86P010050460000000 0218030
BIC/SWIFT	BNLIITRR

C. Programma dei pagamenti		C. Payment Schedule	
B) SPESE DI VISITA		B) VISIT FEE	
Totale spese per Soggetto di Studio (quando la visita di screening ≠ Visita 1)	1410	Total per Study Subject fee (when screening visit ≠ Visit 1)	1410 €
(basata sul completamento dello studio (da Screening del Paziente alla Visita di Fine sperimentazione), comprese le spese generali dell'istituto, e ogni altra procedura non specificata nella sezione c)		(based on full completion of the study (from Patient screening to End of Trial Visit), including institution overhead, and any other procedures not specified in section c)	
Dettagli delle spese per Soggetto di Studio:		Study subject fee details:	
Visita di screening	250 €	Screening Visit	250 €
Visita di inclusione (V1)	200 €	Inclusion Visit (V1)	200 €
Visita di Follow-up (V2) alla settimana 4	150 €	Follow-up Visit (V2) at week 4	150 €
Visita di Follow-up (V3) alla settimana 12	180 €	Follow-up Visit (V3) at week 12	180 €
Visita di Follow-up (V4) alla settimana 14	200 €	Follow-up Visit (V4) at week 14	200 €
Visita di Follow-up (V5) alla settimana 36	180 €	Follow-up Visit (V5) at week 36	180 €
Visita di Fine sperimentazione (V6) alla settimana 48	250 €	End of Trial Visit (V6) at week 48	250 €
Spesa totale per Soggetto di Studio (quando la visita di screening = Visita 1)	1260	Total per Study Subject fee (when screening visit = Visit 1)	1260€
Dettagli spesa per Soggetto di studio:		Study subject fee details:	
Visita di screening + Visita di inclusione (V1)	300 €	Screenin Visit + Inclusion Visit (V1)	300 €
Visita di Follow-up (2) alla settimana 4	150 €	Follow-up Visit(V2) at week 4	150 €
Visita di Follow-up (V3) alla settimana 12	180 €	Follow-up Visit (V3) at week 12	180 €
Visita di Follow-up (V4) alla settimana 14	200 €	Follow-up Visit (V4) at week 14	200 €
Visita di Follow-up (V5) alla settimana 36	180 €	Follow-up Visit (V5) at week 36	180 €
Visita di Fine sperimentazione (V6) alla settimana 48	250 €	End of Trial Visit (V6) at week 48	250 €
SPESE CLINICHE TOTALI (basate su 6 soggetti di STUDIO valutabili che hanno completo tutte le visite di studio, comprensive di spese di start-up, ulteriori pagamenti previsti e potenziali)		TOTAL CLINICAL FEE (based on 6 evaluable STUDY Subjects completing all study visits, inclusive of start-up fees, additional expected and potential payments)	
€8460		€8460	



