

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



Deliberazione n. 13

del. 13-01-2015

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e la Società ASTRAZENECA concernente lo svolgimento di uno studio dal titolo: "EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES - da svolgersi presso l'U.O.C. di Medicina Interna e sotto la responsabilità del Dott. M. Rizzo

<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>
---	---

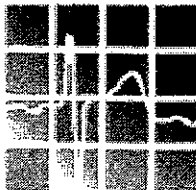
Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 211/Serv. 1°/S.G. del 24.06.2014
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 Sanitario dott. Luigi Aprea
e del Direttore Amministrativo dott. Roberto Colletti
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



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



Delibera n. 13 del 13-01-2015

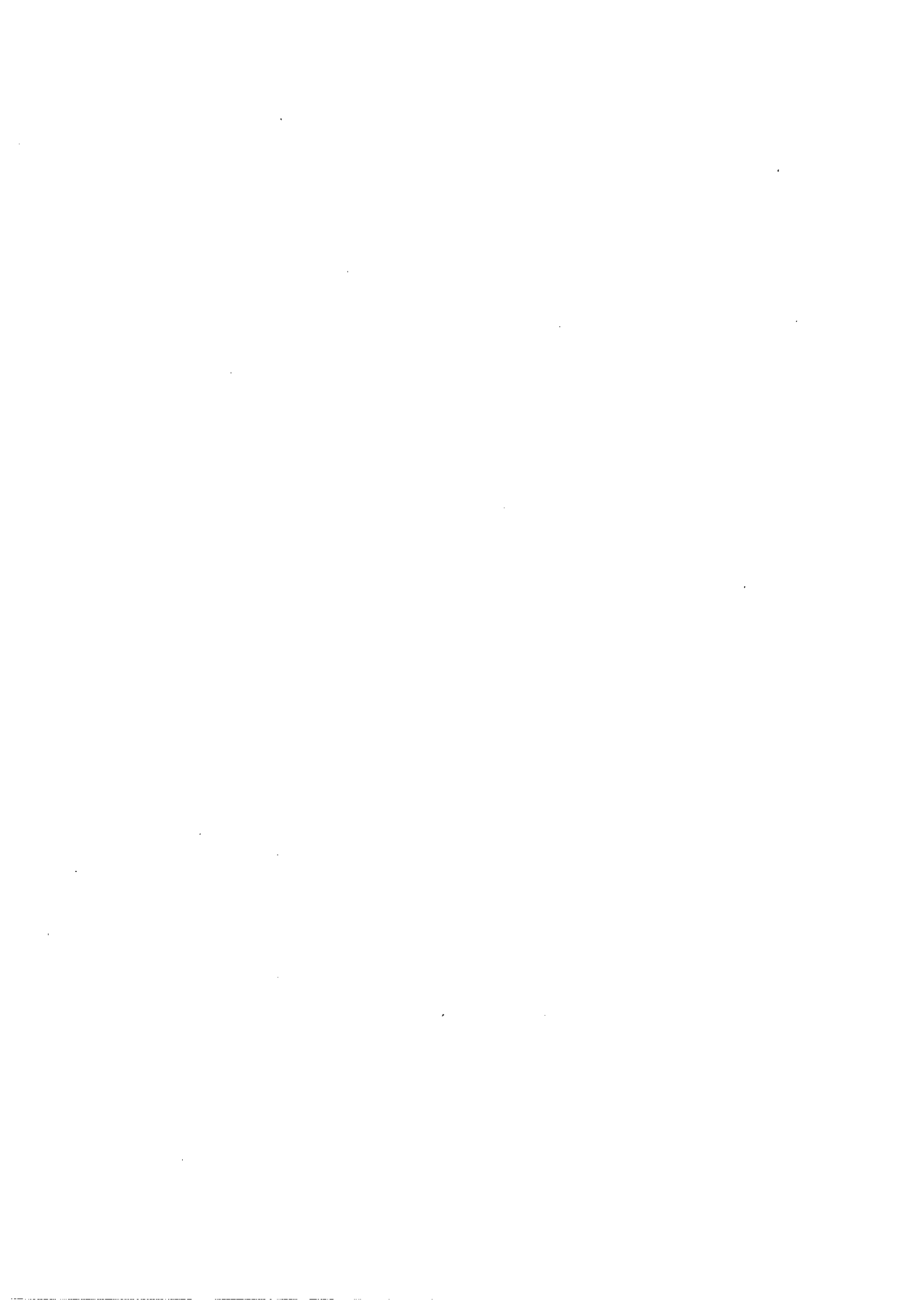
IL DIRETTORE GENERALE

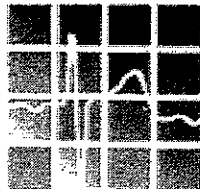
- VISTO** Il Decreto Ministeriale del 12.06.2006 (pubblicato sulla GURI n. 194 del 22 agosto 2006) concernente i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, e ss.mm.ii., 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;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e s.m.i. 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 Palermo 1 nella seduta del 12.11.2014 relativamente allo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES - da svolgersi presso l'U.O.C. di Medicina Interna e sotto la responsabilità del Dott. M. Rizzo

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.C. di Medicina Interna e la Società ASTRAZENECA concernente lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES - " - da svolgersi presso l'U.O.C. di Medicina Interna e sotto la





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



responsabilità del Dott. M. Rizzo

Di prendere atto che il Dr Rizzo Manfredi, Sperimentatore Principale, ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

- Borse di Studio

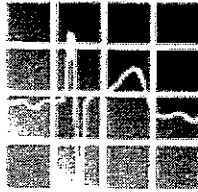
Di prendere atto che dal compenso erogato dalla Società Farmaceutica verranno decurtate eventuali spese derivanti per l'esecuzione di indagini strumentali ed esami di laboratorio, quantificati dai Responsabili delle UU.OO. coinvolte nell'esecuzione dello studio.

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.

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

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 Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

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>13-01-2015</u> e fino al <u>11-02-2015</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:





CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA SPONTANEA

tra

AstraZeneca S.p.A.

e

L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"

INDICE	PAG.
TITOLO.....	1
INDICE.....	2
1. DEFINIZIONI	3
2. SOSTEGNO FORNITO DALL' AZIENDA	3
3. RESPONSABILITÀ DELL'ENTE.....	4
4. FARMACO IN STUDIO.....	5
5. SUPPORTO FINANZIARIO	7
6. MODIFICHE AL PROTOCOLLO	8
7. FARMACOVIGILANZA.....	8
8. MATERIALI E INFORMAZIONI DA FORNIRE ALL'AZIENDA	9
9. DIRITTI DI PUBBLICAZIONE.....	10
10. TRASPARENZA, ANTI-CORRUZIONE E CONFLITTI DI INTERESSE	11
11. PROPRIETÀ INTELLETTUALE	12
12. INFORMAZIONI RISERVATE	13
13. ASSICURAZIONI ED INDENNITÀ	14
14. DURATA E RISOLUZIONE.....	15
15. GENERALE	16

Allegato A

DEFINIZIONI

Allegati B

B1: BUDGET TOTALE DELLO STUDIO

B2: SUPPORTO FINANZIARIO FORNITO DA
ASTRAZENECA

Allegato C PROTOCOLLO DI STUDIO

ACCORDO DATATO IL 12/12/2014.....

LE PARTI:

- (1) AstraZeneca S.p.A., Azienda costituita in Italia, con sede legale a Basiglio (MI), Palazzo Volta, via F. Sforza 20080 (**Azienda**) e
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO VIA DEL VESPRO N. 127
90127 PALERMO ("**Ente**").

Assieme le "**Parti**" e singolarmente la "**Parte**".

PREMESSO CHE

- (a) L'Ente intende avviare e condurre lo Studio intitolato 'EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES' utilizzando il farmaco Exanatide dell'Azienda.
- (b) L'Ente assumerà il ruolo di Sponsor rispetto allo Studio. L'Ente ha designato lo Sperimentatore Principale quale responsabile per lo svolgimento giornaliero dello Studio e per la guida, la formazione e la supervisione del Personale del Centro.
- (c) L'Azienda è interessata allo sviluppo delle conoscenze scientifiche relative ai propri farmaci. L'Azienda non è lo Sponsor dello Studio, ma è disposta a contribuire allo Studio in base ai termini e alle condizioni di seguito riportate.
- (d) Che il competente Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24/06/2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 12.11.2014 con verbale n. 11;
- (e) Che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;
- (f) Che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Ente potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

TERMINI CONCORDATI

1. DEFINIZIONI

Salvo quanto diversamente specificato nel presente Accordo, i termini riportati con lettere maiuscole avranno il significato loro attribuito nell'**ALLEGATO A**.

2. SOSTEGNO FORNITO DALL'AZIENDA

- 2.1 L'Azienda si impegna a fornire all'Ente il Supporto Finanziario di 83.374 Euro + IVA (ottantatremilatrecentosettantaquattroEuro +IVA) e in base alle condizioni del presente Accordo.
- 2.2 L'Ente sarà responsabile dell'avvio e della conduzione dello Studio, e di tutti i costi amministrativi relativi allo stesso. L'Ente e lo Sperimentatore Principale comunicano immediatamente all'Azienda qualsiasi altro tipo di supporto a vantaggio dello Studio, incluso il supporto da parte delle istituzioni pubbliche governative, o qualsiasi altro incentivo (finanziario o di altra natura), ricevuto in relazione al presente Accordo.
- 2.3 Le Parti riconoscono che nessuna disposizione del presente Accordo è finalizzata a o deve essere considerata come un incentivo a prescrivere, acquistare, consigliare, usare o distribuire qualsiasi dei farmaci dell'Azienda o delle Sue Affiliate.
- 2.4 Nonostante il sostegno fornito dall'Azienda ai sensi del presente Accordo, ai fini del rispetto delle Leggi Applicabili, l'Ente condurrà lo Studio in modo indipendente dall'Azienda, la quale, come già sopra precisato nella lettera c) delle premesse, non è lo Sponsor dello Studio e non sarà identificata come tale.

3. RESPONSABILITÀ DELL'ENTE

- 3.1 L'Ente si assicura che lo Sperimentatore Principale conduca lo Studio in linea con il Protocollo, il presente Accordo e in linea con tutte le Leggi Applicabili. In particolare l'Ente:
- 3.1.1 otterrà e conserverà tutte le autorizzazioni e le approvazioni normative ed etiche necessarie per lo svolgimento dello Studio in conformità con le Leggi Applicabili;
- 3.1.2 informerà tutte le Autorità Regolatorie competenti e i Comitati Etici in merito al contributo dell'Azienda nello Studio;



- 3.1.3 prenderà tutte le misure necessarie per assicurare la salute e il benessere dei Pazienti;
- 3.1.4 si assicurerà che, il personale dell'Ente stesso e lo Sperimentatore Principale, siano adeguatamente qualificati tramite formazione e competenze acquisite e otterrà e manterrà tutte le necessarie licenze, approvazioni e autorizzazioni, per stipulare il presente Accordo e per poter condurre lo Studio;
- 3.1.5 fornirà personale adeguatamente qualificato, e si assicurerà che il Personale del Centro sia a conoscenza e rispetti nel dettaglio i termini del presente Accordo;
- 3.1.6 stipulerà accordi scritti con il/i Centro/i di Studio specificando le loro responsabilità e garantendo che essi rispettino i termini del presente Accordo; e
- 3.1.7 si assicurerà che lo Sperimentatore Principale protegga i dati personali e le informazioni di identificazione personale di ogni paziente, e che otterrà ai sensi del presente Accordo il consenso per qualsiasi trattamento o trasferimento dei dati personali di ogni paziente, ai sensi della vigente normativa in materia di privacy.
- 3.2 L'Ente informa immediatamente l'Azienda qualora lo Sperimentatore Principale termini qualunque rapporto di lavoro o di collaborazione con l'Ente stesso, o comunque qualora non sia in grado di agire o di continuare ad agire in qualità di Sperimentatore Principale.
- 3.3 A richiesta e a spese dell'Azienda, l'Ente garantisce e garantirà che lo Sperimentatore Principale:
- 3.3.1 fornisca assistenza e cooperazione come ragionevolmente chiede l'Azienda per supportare qualsiasi questione normativa e/o interazione con le Autorità Regolatorie circa lo Studio e l'uso dei farmaci dell'Azienda; e

3.3.2 informi l'Azienda entro sette (7) giorni dalla conoscenza di eventuali ispezioni o indagini da parte delle Autorità Regolatorie o di eventuali controlli interni a seguito dei quali lo Studio sia risultato essere o sia in violazione delle Leggi Applicabili e/o in caso di qualsiasi richiesta di ispezione formulata dalle Autorità Regolatorie, per il controllo o l'ispezione del Centro di Studio, dei Dati dello Studio o circa le attività dello Sperimentatore Principale.

4. SUPPORTO FINANZIARIO

- 4.1 L'Azienda fornisce all'Ente il supporto finanziario descritto nell'Allegato B2 ("Supporto Finanziario fornito da AstraZeneca") al fine di sostenere l'organizzazione, l'avvio, lo svolgimento e la gestione dello Studio. Il pagamento sarà effettuato in conformità con quanto previsto dall'Allegato B2.
- 4.2 Si precisa che il supporto finanziario da parte di AstraZeneca è inferiore al 50 % del costo complessivo dello Studio, come definito dall'Allegato B2. A tal fine, prima dell'emissione dell'ultima fattura da parte dell'Ente, il Responsabile dello studio dovrà fornire un'autocertificazione ad AstraZeneca, con la quale conferma che il costo complessivo del Progetto è rimasto invariato rispetto a quanto previsto dall'Allegato B2. La restante parte dello studio sarà finanziata dalla U.O. di Medicina Interna con fondi Universitari.
- 4.3 Il pagamento non sarà effettuato fin quando l'Azienda non avrà ricevuto la fattura e la documentazione attestante il raggiungimento dei singoli obiettivi previsti nell'Allegato B2. L'Azienda paga la fattura entro sessanta (60) giorni dalla data di ricezione della stessa, a condizione che l'eventuale importo riportato nella fattura non sia contestato. In tal caso, l'Azienda non è tenuta a pagare l'importo contestato fino a quando la controversia venga risolta nel rispetto del presente Accordo.
- 4.4 Le Parti riconoscono che gli importi da corrispondere da parte dell'Azienda nell'ambito del presente Accordo sono ragionevoli, rappresentano il valore equo di mercato e sono finalizzati a prestazioni effettivamente svolte dall'Ente, dallo Sperimentatore Principale e/o dal Personale del Centro per le attività necessarie allo Studio come previsto dal presente Accordo. Le Parti riconoscono inoltre che né l'Ente, né lo Sperimentatore Principale né il Personale del Centro hanno ricevuto altri risarcimenti o incentivi dall'Azienda in relazione all'Accordo o alla loro partecipazione allo Studio.
- 4.5 L'Azienda non sarà responsabile del pagamento di alcuna somma dovuta dopo la cessazione del presente Accordo, fatto salvo per gli importi in scadenza di pagamento alla data di risoluzione relativi a spese effettivamente sostenute a seguito di impegni ragionevolmente e necessariamente presi dall'Ente. L'Ente si assicura che lo

Sperimentatore Principale si impegni per mitigare tali spese. Qualora il Supporto Finanziario comporti pagamenti anticipati di qualsiasi somma per sostenere i costi e le spese di avvio dello Studio, e qualora tali pagamenti siano stati effettuati per attività che non si sono concluse alla data di risoluzione, qualsiasi somma non utilizzata dovrà essere rimborsata all'Azienda entro quattordici (14) giorni dalla ricezione della comunicazione scritta da parte dell'Azienda.

- 4.6 L'Azienda detrae o trattiene dalle somme dovute qualsiasi tassa che le Leggi Applicabili consentono di detrarre o trattenere. Tutti i pagamenti effettuati dall'Azienda ai sensi del presente Accordo sono già comprensivi di imposte sul valore aggiunto, imposte di vendita o tasse analoghe. L'Ente sarà responsabile per tutte quelle imposte relative al pagamento del Supporto Finanziario.

5. MODIFICHE AL PROTOCOLLO

- 5.1 L'Ente sarà responsabile dello svolgimento dello Studio in conformità al Protocollo. In caso di modifiche al Protocollo richieste dall'Ente, dalle Autorità Regolatorie o dal/dai Comitato/i Etico/i, l'Ente informa l'Azienda almeno sette (7) giorni prima che la modifica sia apportata, salvo in casi di emergenza in cui sia coinvolta la salute e la sicurezza dei Pazienti. In questo caso la comunicazione all'Azienda sarà effettuata entro sette (7) giorni dalla data di modifica. Se tale emendamento dovesse richiedere ulteriori finanziamenti e/o materiale supplementare, le Parti negoziano in buona fede le modifiche dei termini del presente Accordo.
- 5.2 Se l'Azienda dovesse ritenere che le modifiche al Protocollo sono tali da impedirle di continuare a sostenere lo Studio, l'Azienda può recedere dal presente Accordo con un preavviso scritto di 15 giorni all'Ente.

6. FARMACOVIGILANZA

- 6.1 L'Ente garantisce che lo Sperimentatore Principale segnali eventuali eventi avversi o reazioni avverse (ciascuna come definita nel Protocollo) che sorgono in relazione allo Studio (i) alle Autorità Regolatorie in conformità con le Leggi Applicabili; e (ii) a qualsiasi Comitato Etico in conformità con le sue politiche.
- 6.2 L'Ente garantisce che lo Sperimentatore Principale comunichi all'Azienda tutti gli eventi avversi o reazioni avverse dovute alla somministrazione del Farmaco in Studio ai Pazienti nello stesso momento in cui i rapporti di segnalazione sono inviati alle Autorità di Farmacovigilanza, in forma compatibile con il database di farmacovigilanza dell'Azienda e come stabilito nel Protocollo. L'Ente garantisce che lo Sperimentatore Principale notifichi all'Azienda eventuali eventi avversi gravi e inattesi.
- 6.3 L'Ente fornisce all'Azienda una relazione su tutti gli altri eventi avversi o sulle reazioni avverse dovute al farmaco sempre al termine dello studio o con i rapporti intermedi con scadenza trimestrale. Deve essere inoltre comunicata con frequenza minima mensile qualsiasi altra questione relativa alla sicurezza, qualità ed efficacia del

medicinale dell'Azienda che in qualche modo potrebbe pregiudicare lo svolgimento dello Studio o la sicurezza dei Pazienti.

- 6.4 L'Azienda effettuerà la riconciliazione degli eventi avversi seri con lo Sperimentatore con scadenza trimestrale o secondo quanto specificato nel Protocollo.
- 6.5 Tutte le comunicazioni riguardanti la sicurezza del farmaco devono essere inviate all'Azienda utilizzando i seguenti contatti:

e-mail: PatientSafetyItaly@astrazeneca.com

fax: 02-98015275

7. MATERIALI E INFORMAZIONI DA FORNIRE ALL'AZIENDA

- 7.1 L'Ente si impegna a tener informata l'Azienda sui progressi e sugli importanti sviluppi ottenuti durante lo svolgimento dello Studio. In particolare l'Ente deve garantire che venga prontamente consegnata all'Azienda:
- 7.1.1 Una copia dell'approvazione da parte del Comitato Etico e di tutte le eventuali approvazioni o autorizzazioni ottenute per lo Studio, nonché l'avviso di revoca o la modifica di questi documenti;
 - 7.1.2 Una copia delle relazioni periodiche o annuali, comprese le comunicazioni di farmacovigilanza e gli aggiornamenti del Comitato Etico, in anticipo o contemporaneamente alla presentazione di tali documenti alle Autorità Regolatorie e/o al Comitato Etico;
 - 7.1.3 Una relazione ogni tre (3) mesi sullo stato di avanzamento dello Studio attraverso il database degli studi clinici dell'Azienda o in formato elettronico o cartaceo per tutta la durata dello Studio, che deve riassumere il lavoro svolto e i risultati raggiunti, incluso il numero dei Pazienti <<esaminati, arruolati, randomizzati, ongoing, completati, ritirati, e/o in follow-up>> ed identificare eventuali problemi emersi relativi alla sicurezza; e
 - 7.1.4 Una copia della Relazione Finale non appena questa è disponibile
- 7.2 L'Azienda ha il diritto, a sue spese, e con un preavviso ragionevole, di utilizzare e pubblicare a qualsiasi scopo, sia la Relazione Finale sia i dati contenuti nella stessa (compresa la presentazione alle Autorità Regolatorie), a condizione che i ruoli dello Sperimentatore Principale e dell'Ente siano adeguatamente riconosciuti nelle successive pubblicazioni.
- 7.3 L'Azienda ha il diritto di esaminare tutti i Dati dello Studio, i documenti, e i documenti finanziari relativi allo Studio, al fine di accertarsi che lo Studio sia condotto in conformità con i termini del presente Accordo. Inoltre, in qualsiasi momento ragionevole, e al completamento o alla conclusione dello Studio, l'Azienda, o un suo



rappresentante autorizzato, può, a sue spese e con ragionevole preavviso, effettuare una verifica delle attività svolte dallo Sperimentatore Principale e/o dall'Ente sempre nel rispetto del presente Accordo e dello Studio.

8. DIRITTI DI PUBBLICAZIONE

- 8.1 L'Ente ha il diritto di pubblicare i risultati, o di fare presentazioni legate allo Studio nella misura in cui tali pubblicazioni o presentazioni siano coerenti con gli standard accademici, e quindi non false o fuorvianti, e non fatte a scopi commerciali, nel rispetto delle procedure qui di seguito riportate.
- 8.2 L'Ente si accerta che lo Sperimentatore Principale fornisca all'Azienda le copie di tutti i materiali relativi allo Studio, ai Dati dello Studio e alle Tecnologie Sviluppate che intende pubblicare (o inviare per la loro pubblicazione, inclusi a titolo esemplificativo materiali riportati sui registri degli studi clinici) o in merito alle quali intende realizzare delle presentazioni, con un preavviso di almeno trenta (30) giorni prima della pubblicazione o della presentazione.
- 8.3 Su richiesta dell'Azienda, l'Ente si assicura che lo Sperimentatore Principale:
- 8.3.1 non includa e si impegni a rimuovere da qualsiasi pubblicazione proposta le Informazioni Riservate;
- 8.3.2 si assicuri, in caso di pubblicazione, sottomissione di una pubblicazione o presentazione, che vi sia un preavviso di novanta (90) giorni dalla data in cui l'Azienda ha ricevuto il materiale per consentire alla stessa di adottare le misure che ritiene opportune per preservare i propri diritti di proprietà e/o proteggere le Informazioni Riservate.
- 8.4 L'Ente si assicura che lo Sperimentatore Principale includa la seguente dichiarazione, in tutte le pubblicazioni e presentazioni relative allo Studio, ai Dati dello Studio o alle Tecnologie Sviluppate, così come in caso di una qualsiasi divulgazione delle informazioni finanziarie relative allo Studio: "Questo Studio è stato condotto con il sostegno di AstraZeneca". Una copia di ogni pubblicazione e presentazione relativa allo Studio viene fornita all'Azienda, e ad essa saranno concessi i diritti o la licenza necessari per consentire la realizzazione di copie della pubblicazione o della presentazione allo scopo di distribuirle o presentarle come ritiene necessario.
- 8.5 In base all'Articolo 9.4, nessuna delle Parti può fare riferimento o utilizzare il nome, il marchio, la denominazione commerciale o il logo dell'altra Parte in qualsiasi pubblicazione, comunicato stampa o materiale promozionale riguardante lo Studio senza una previa autorizzazione scritta da tale Parte.
- 8.6 L'Azienda incoraggia alla massima trasparenza sulla ricerca clinica. Fatti salvi gli Articoli dal 9.1 al 9.3, l'Ente pubblica o si assicura che lo Sperimentatore Principale pubblichi lo Studio sui registri di studi clinici insieme ai risultati dello Studio clinico sui registri dei risultati degli studi clinici nel formato ed entro le scadenze stabilite

dalle Leggi Applicabili. L'Ente riconosce ed accetta che l'Azienda detenga il diritto di pubblicare i risultati dello Studio (come indicato nella Relazione Finale) su uno o più registri pubblici e sui siti web relativi agli studi clinici (tra cui www.AZClinicalTrials.com), e/o di fornire tali risultati alle Autorità Regolatorie.

9. TRASPARENZA, ANTI-CORRUZIONE E CONFLITTI DI INTERESSE

- 9.1 Le Parti non offriranno né effettueranno Pagamenti o Trasferimenti di Valore a qualsiasi funzionario o altra persona, che intende o che potrebbe portare ad influenzare qualsiasi decisione al fine di ottenere o mantenere affari, per ottenere un vantaggio improprio, o per indurre tali funzionari o altre persone a svolgere attività violando una qualsiasi legge, norma o regolamento.
- 9.2 L'Ente garantisce che né esso né alcuno dei suoi funzionari o dipendenti (compreso lo Sperimentatore Principale) sono impegnati in qualsiasi attività che ha portato o possa portare ad una condanna penale, e che nessuno di questi è attualmente escluso, interdetto, sospeso, o non ammesso a partecipare a programmi governativi di assistenza sanitaria in qualsiasi paese. L'Ente si impegna ad informare l'Azienda prontamente nel caso in cui diviene consapevole che esso o qualsiasi dei suoi funzionari o dipendenti (compreso lo Sperimentatore Principale) siano oggetto di indagini da parte di qualsiasi organismo professionale, o da qualsiasi ente governativo, statale o federale.
- 9.3 L'Ente riconosce ed accetta che l'Azienda e/o le sue Affiliate possano divulgare pubblicamente informazioni circa i Pagamenti o i Trasferimenti di Denaro forniti ad esso, come previsto dalle Leggi Applicabili, compreso qualsiasi Pagamento o Trasferimento di Denaro effettuato direttamente dall'Azienda o indirettamente attraverso una organizzazione di ricerca a contratto (CRO) o organizzazioni per la gestione del Centro. Alcuni Pagamenti o Trasferimenti di Denaro possono inoltre essere comunicati sui siti web pubblici. L'Ente fornisce tutte le informazioni necessarie per agevolare, se richiesto, le comunicazioni così come previsto dal presente Articolo 10.3.
- 9.4 Se una delle Parti o qualsiasi suo dipendente, rappresentante o sub-appaltatore compie una delle azioni previste dall'Articolo 10.1 o commette un qualsiasi reato ai sensi delle Leggi sulla trasparenza o della normativa in materia di anti-corrruzione in relazione al presente Accordo o in relazione allo Studio, o viola le garanzie previste dall'Articolo 10.2, l'altra Parte ha il diritto, in aggiunta a qualsiasi altro rimedio disponibile, a porre termine al presente Accordo con effetto immediato.
- 9.5 Eventuali Pagamenti o Trasferimenti di Denaro relativi al presente Accordo devono essere effettuati sulla base di accordi scritti.
- 9.6 L'Ente dichiara che né lo Sperimentatore Principale, né il suo coniuge né i figli a carico hanno stipulato, e non stipuleranno accordi finanziari con l'Azienda al fine di possedere partecipazioni dell'Azienda, le quali devono essere divulgate nel rispetto

delle Leggi Applicabili, e comprendono, a titolo esemplificativo, ma non esaustivo (i) qualsiasi accordo finanziario per mezzo del quale il valore del compenso versato in relazione all'andamento dello Studio possa essere influenzato dall'esito dello Studio, (ii) qualsiasi interesse nella proprietà del prodotto farmaceutico testato, (iii) qualsiasi partecipazione significativa nell'Azienda (come definite dalle Leggi Applicabili); e (iv) ogni ulteriore pagamento significativo da parte dell'Azienda come donazioni per finanziare studi in corso, compensi sottoforma di attrezzatura, corrispettivi per prestazioni consulenziali o altre forme di compenso. L'Ente provvede affinché lo Sperimentatore Principale sia consapevole che tali divieti riguardano il periodo in cui lo Sperimentatore Principale porta avanti lo Studio. L'Ente informa immediatamente l'Azienda se apprende che vi sia un qualsiasi accordo finanziario o interesse tra lo Sperimentatore Principale e l'Azienda.

- 9.7 Se nel corso della durata del presente Accordo o entro 2 anni dalla sua cessazione lo Sperimentatore Principale (i) si unisce o partecipa a qualsiasi comitato che imposta formulari o che sviluppa linee guida cliniche, o che (ii) sia coinvolto in decisioni o raccomandazioni riguardanti l'adozione di prodotti dell'Azienda o delle sue Affiliate per un uso clinico in qualsiasi servizio sanitario locale o nazionale, l'Ente si assicura che lo Sperimentatore Principale riveli a tale comitato l'esistenza e la natura del presente Accordo e che segua tutte le procedure previste dal comitato. L'Ente si impegna inoltre a garantire che lo Sperimentatore Principale rispetti tutti gli obblighi di trasparenza applicabili relativi al rapporto tra lo Sperimentatore Principale e l'Azienda che potrebbero essere imposti anche dall'esterno allo Sperimentatore Principale in base alle esigenze di ogni Ente, commissione medica o altre organizzazioni mediche o scientifiche con le quali lo Sperimentatore Principale è affiliato, e si impegna a comunicare all'Azienda tali informazioni.
- 9.8 L'Ente dichiara di conoscere e si impegna a rispettare le disposizioni di cui al D.lgs. n. 231/01 nello svolgimento di ogni attività relativa allo Studio.

10. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

- 10.1 Ad eccezione di quanto previsto dal presente Accordo, nessuna Parte acquisisce alcun diritto, titolo o interesse relativo alla Proprietà intellettuale dell'altra Parte o dei suoi concessori di licenza.
- 10.2 L'Ente è il proprietario di tutti i diritti e di tutti i titoli relativi ai Dati dello Studio e di qualsiasi Tecnologia Sviluppata. L'Ente su richiesta rende noti all'Azienda tutti o qualsiasi parte dei Dati dello Studio o delle Tecnologie Sviluppate, e consente all'Azienda di utilizzare per qualsiasi scopo, i Dati dello Studio divulgati o qualsiasi Tecnologia Sviluppata.
- 10.3 L'Ente assicura che il Personale del Centro e lo Sperimentatore Principale concedano all'Azienda licenze non esclusive sulle loro proprietà intellettuali pre-acquisite alla data di stipula del presente Accordo. L'Ente, il personale del Centro e lo Sperimentatore Principale prendono tutte le misure e rendono esecutivi tutti i

documenti che l'Azienda può ragionevolmente richiedere di volta in volta, al fine di beneficiare dei diritti concessi ai sensi del presente Articolo 11.

- 10.4 L'Ente consente all'Azienda e alle sue Affiliate di far riferimento a qualsiasi Tecnologia Sviluppata, nell'etichettatura, nel materiale promozionale e regolatorio dei suoi farmaci commercializzati, controllati da o concessi con licenza all'Azienda o alle sue Affiliate.

11. INFORMAZIONI RISERVATE

- 11.1 Ai sensi dell'Articolo 12.2, ciascuna Parte in ogni momento deve mantenere la riservatezza delle Informazioni Riservate. Ciascuna Parte deve proteggere le Informazioni Riservate dell'altra Parte con almeno lo stesso livello di cura con il quale protegge le proprie Informazioni Riservate, e non utilizza le Informazioni Riservate dell'altra Parte per scopi diversi da quelli necessari per adempiere agli obblighi previsti dal presente Accordo. Lo Sperimentatore Principale e tutto il Personale del Centro sono vincolati da obblighi di riservatezza restrittivi quanto quelli contenuti nel presente Accordo.
- 11.2 Gli obblighi a carico delle singole Parti di cui all'Articolo 12.1 restano validi per sette (7) anni dopo la scadenza o la risoluzione del presente Accordo, ma non si applicano alle informazioni che:
- 11.2.1 Erano già in possesso di quella Parte (con pieno diritto di divulgazione) prima di riceverle dall'altra Parte, come dimostrato dalla documentazione scritta;
 - 11.2.2 Sono di conoscenza pubblica a meno che siano risultato di una qualsiasi violazione del presente Articolo o di qualsiasi Articolo simile in qualsiasi altro Accordo pertinente; o
 - 11.2.3 Si può dimostrare siano state sviluppate in modo indipendente, senza riferimento alle Informazioni Riservate, o siano state ricevute da una terza parte che aveva il diritto di divulgare tali informazioni in maniera non riservata.
- 11.3 Nonostante gli Articoli 12.1 e 12.2, una Parte può divulgare le Informazioni Riservate nella misura richiesta da un tribunale di giurisdizione competente, da un organismo governativo, supervisore regolatorio o, comunque al fine di rispettare le Leggi Applicabili (compresa la legge di libertà di informazione), fermo restando che (i) nella misura in cui è legalmente autorizzata a farlo, la Parte divulgatrice informi la Parte interessata di tale divulgazione con il maggior preavviso possibile; e (ii) la Parte divulgatrice si attenga alle indicazioni ragionevoli fornite dalla Parte interessata per adottare le misure legalmente disponibili atte a resistere o limitare tale necessità di divulgazione (a spese ragionevoli della Parte interessata) e in ogni caso limiti la divulgazione solo a quelle parti di Informazioni Riservate di cui è fatta richiesta legale di divulgazione.



11.4 Le Parti riconoscono che i danni causati dalla violazione di qualsiasi dei termini contrattuali dell'Articolo 12 non avrebbero adeguata riparazione e, in caso di violazione o di una minaccia di violazione, la Parte non inadempiente ha il diritto di chiedere un equo risarcimento del danno e/o provvedimento ingiuntivo riguardante qualsiasi violazione minacciata o effettiva (in aggiunta a qualsiasi altro diritto e rimedio che può vantare ai sensi del presente Accordo o altro).

12. ASSICURAZIONI ED INDENNITÀ

12.1 L'Ente assicura di avere preso misure adeguate per mezzo di una copertura assicurativa e di accordi di risarcimento al fine di rispettare gli obblighi e le responsabilità previste dal presente Accordo e dalle Leggi Applicabili, in particolare nei confronti dei Pazienti che subiscono lesioni personali che possano derivare dalla partecipazione allo Studio.

12.2 L'Azienda si impegna ad indennizzare l'Ente nei confronti di tutti i costi diretti, rivendicazioni, spese (incluse spese legali ragionevoli ed esborsi), procedimenti, azioni e richieste (collettivamente le "Perdite") a seguito di:

12.2.1 Incapacità da parte dell'Azienda di fabbricare i farmaci utilizzati nello Studio (se presenti) conformemente alle Leggi Applicabili; o

12.2.2 Somministrazione dei farmaci utilizzati nello Studio (se presenti) nel rispetto del Protocollo, delle specifiche approvate del prodotto e delle istruzioni scritte dall'Azienda, a condizione che l'Ente e che lo Sperimentatore Principale abbiano: (a) condotto lo Studio rispettando le norme di buona pratica clinica (compresa la selezione dei Pazienti); (b) abbiano altrimenti agito in conformità con gli standard generalmente accettati dalla comunità medica in cui si pratica; e (c) rispettato tutte le Leggi Applicabili.

12.3 L'Ente indennizzerà l'Azienda da tutte le Perdite che sorgono da: (a) conduzione dello Studio; (b) qualsiasi violazione del presente Accordo e delle Leggi Applicabili; o (c) negligenza, imprudenza, atto deliberato o omissione in merito all'adempimento dei suoi obblighi ai sensi del presente Accordo.

13. DURATA E RISOLUZIONE

13.1 Questo Accordo rimarrà in vigore fino alla data in cui l'Azienda riceve la Relazione Finale o fino all'ultima richiesta di pubblicazione dei risultati dello Studio in qualunque forma ciò avvenga, a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, abstract, poster, relazioni in ambito congressuale, papers o alla data in cui l'Ente ha ricevuto qualsiasi/tutti i pagamenti previsti dal presente Accordo, a seconda di quale si verifichi per ultima.

13.2 L'Ente comunicherà per iscritto all'Azienda il completamento o la chiusura anticipata dello Studio entro sette (7) giorni da tale completamento o chiusura anticipata e,

qualora tale cessazione si verificasse in una data precedente a quella prevista dal Protocollo, comunicherà la ragione di tale cessazione.

- 13.3 In caso di risoluzione anticipata del presente Accordo, le Parti compiono ogni sforzo commercialmente possibile per minimizzare qualsiasi disagio o danno ai Pazienti.
- 13.4 Entrambe le Parti possono recedere dal presente Accordo senza giusta causa in qualsiasi momento, dando almeno trenta (30) giorni di preavviso scritto all'altra Parte, oppure con effetto immediato in qualsiasi momento previa comunicazione scritta all'altra Parte se:
 - 13.4.1 Per ragionevoli motivi ritengono che lo Studio debba cessare nell'interesse della salute, della sicurezza o del benessere dei Pazienti;
 - 13.4.2 L'altra Parte commette una violazione grave rispetto ai suoi obblighi ai sensi dell'Accordo e non è in grado di porvi rimedio (se possibile) entro trenta (30) giorni dal preavviso scritto della Parte non inadempiente; o
 - 13.4.3 L'altra Parte si trova in stato di liquidazione, amministrazione controllata o fallimento, oppure se tale Parte non sia in grado di pagare i propri debiti o se si verifichi qualsiasi evento che, secondo la Legge Applicabile di qualsiasi giurisdizione a cui è sottoposto, ha un effetto simile a quello di uno degli eventi indicati nel presente Articolo 14.4.3.
- 13.5 L'Azienda può recedere dal presente Accordo con un preavviso scritto all'Ente nel caso in cui questo non abbia ricevuto l'approvazione da parte del Comitato Etico e/o le autorizzazioni per le sperimentazioni cliniche per lo Studio entro due mesi dalla data del presente Accordo.
- 13.6 I seguenti Articoli sono considerati validi oltre al termine o alla scadenza del presente Accordo, nella misura necessaria a preservare i relativi diritti e obblighi:
 - 13.6.1 Articolo 3 (Responsabilità dell'Ente);
 - 13.6.2 Articolo 7 (Farmacovigilanza);
 - 13.6.3 Articolo 8 (Materiali e Informazioni da fornire all'Azienda);
 - 13.6.4 Articolo 9 (Diritti di Pubblicazione);
 - 13.6.5 Articolo 10 (Trasparenza, anti-corrruzione e conflitti di interesse);
 - 13.6.6 Articolo 11 (Proprietà Intellettuale);
 - 13.6.7 Articolo 12 (Informazioni Riservate);
 - 13.6.8 Articolo 13 (Assicurazione ed Indennità);

13.6.9 Articoli 14.3 e 14.5 (Durata e Risoluzione); e

13.6.10 Articolo 15 (Generale).

14. GENERALE

- 14.1 Nessuna delle Parti sarà responsabile nei confronti dell'altra in merito a qualsiasi ritardo o mancato adempimento dei propri obblighi ai sensi del presente Accordo se derivanti da qualsiasi Evento di Forza Maggiore. Nel caso in cui una Parte sia in ritardo o abbia un impedimento nell'adempire ai propri obblighi, tale Parte: (i) da comunicazione scritta di tale ritardo o impedimento all'altra Parte appena possibile, indicando la data di inizio e la portata di tale ritardo, la causa o la stima della durata di tale ritardo o impedimento; (ii) compie sforzi commercialmente ragionevoli per mitigare gli effetti di tale ritardo o impedimento riguardo al rispetto degli obblighi previsti dal presente Accordo; e (iii) riprende ad adempiere ai suoi obblighi non appena ragionevolmente possibile dopo la rimozione della causa del ritardo o impedimento. Se una delle Parti è impossibilitata ad adempiere ai propri obblighi per Eventi di Forza Maggiore per un tempo superiore alle 8 settimane consecutive, l'altra Parte può immediatamente terminare il presente Accordo previo avviso scritto all'altra Parte.
- 14.2 L'Ente non può assegnare, delegare, concedere licenze o trasferire uno o tutti i suoi diritti e obblighi derivanti dal presente Accordo senza un previo consenso scritto dell'Azienda. L'Azienda ha il diritto di assegnare, delegare, concedere licenze o trasferire i propri diritti ai sensi del presente Accordo a qualsiasi sua Affiliata. Qualsiasi cessione che viola il presente Accordo è nulla.
- 14.3 Nessuna disposizione del presente Accordo deve creare, o essere considerata finalizzata alla creazione di un'impresa collettiva, iniziative imprenditoriali congiunte, rapporto di lavoro datore/dipendente o committente/appaltatore, rapporto di collaborazione, o altri rapporti tra le Parti diversi dal rapporto contrattuale espressamente previsto dal presente Accordo.
- 14.4 Nessuna mancanza o ritardo da parte di una delle Parti nell'esercitare un qualsiasi diritto o rimedio previsto dal presente Accordo o dalla Legge costituisce una rinuncia a tale (o a qualsiasi altro) diritto o rimedio, né ne limita o vieta l'ulteriore esercizio. Inoltre, nessun singolo o parziale esercizio di tale diritto o rimedio limita l'ulteriore esercizio di tale (o qualsiasi altro) diritto o rimedio.
- 14.5 Le Parti riconoscono e concordano di aver revisionato, negoziato e redatto congiuntamente il presente Accordo e che questo debba essere interpretato senza riguardo per la Parte o le Parti responsabili della sua redazione.
- 14.6 Se una qualsiasi disposizione del presente Accordo è ritenuta da un tribunale o da un'altra autorità competente illecita, invalida o inefficace in tutto o in parte, il presente Accordo continua ad essere valido per le altre disposizioni, e, se possibile, la

disposizione interessata dovrebbe essere modificata nella minima misura necessaria a renderla valida, legale e applicabile.

- 14.7 Qualsiasi comunicazione indirizzata ad ognuna delle Parti ai sensi o in relazione al presente Accordo deve essere scritta in lingua italiana ed è: (a) consegnata a mano o tramite corriere; (b) inviata tramite raccomandata con avviso di ricevimento; o (c) inviata via fax o via e-mail, agli indirizzi indicati all'inizio del presente Accordo o a tali indirizzi o numeri che possono essere comunicati all'altra Parte di volta in volta. Le comunicazioni inviate in conformità del presente Articolo sono da considerarsi ricevute (i) se consegnate a mano o tramite corriere, quando inviate all'indirizzo di cui sopra; (ii) se spedite per posta, tre giorni lavorativi dopo l'invio; (iii) se inviate via fax o e-mail, quando trasmesse.
- 14.8 Il presente Accordo insieme agli Allegati (che sono tutti incorporati per riferimento) costituisce l'intero Accordo tra le Parti in relazione alla materia in oggetto e sostituisce tutti gli accordi precedenti, scritti o orali, in relazione a tale materia.
- 14.9 Qualsiasi emendamento o modifica del presente Accordo deve essere in forma scritta e firmata da rappresentanti autorizzati di ciascuna Parte.
- 14.10 Il presente Accordo può essere sottoscritto in un qualsiasi numero di copie, le quali congiuntamente costituiscono un unico Accordo.
- 14.11 Il presente Accordo e qualsiasi controversia o reclamo derivante o in connessione ad esso o al suo oggetto (comprese le controversie non contrattuali o reclami) sono regolati e interpretati in conformità con le leggi Italiane senza tenere conto dei conflitti tra principi di diritto dello stesso. Le Parti concordano irrevocabilmente che i tribunali di Palermo hanno competenza esclusiva per risolvere qualsiasi controversia o pretesa che deriva da o in connessione con il presente Accordo o con il suo oggetto (comprese le controversie extracontrattuali o reclami).



ACCORDO tra le Parti per le date indicate di seguito.

FIRMATO in nome e per conto di
Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico 'Paolo Giaccone'

Firma

Nome: Dott. Renato Li Donni

Titolo: Direttore Generale

Data: 13.01.2015

Firmato in nome e per conto di
AstraZeneca S.p.A.

Firma

Nome: Gilberto Riggi

Titolo: Medical VP

Data: 12/12/2014

Review

by Taxation

Approved as to
legal form by

PER ACCETTAZIONE

NOME : PROF. MANFREDI RIZZO

TITOLO : RESPONSABILE DELLO STUDIO

DATA : 18/12/2014

ALLEGATO A - DEFINIZIONI

Per "**Affiliata**" si intende qualsiasi entità Aziendale che, direttamente o indirettamente, attraverso uno o più intermediari, controlla, è controllata da, o è sotto il controllo comune, di una Parte. Con "controllo", si intende nel caso di una società, di proprietà diretta o indiretta per almeno il 50% degli interessi in tale società, e nel caso di una partnership si ha diritto ad una quota di oltre la metà del patrimonio, o di oltre la metà del reddito della *partnership*.

Per "**Leggi Applicabili**" si intendono tutte le leggi applicabili internazionali, nazionali, regionali e locali, norme, regolamenti e linee guida, tra cui a titolo esemplificativo le norme e le regolamentazioni delle Autorità Regolatorie, le decisioni e codici di settore (comprese qualsiasi relativa modifica o riformulazione) applicabili allo Studio, e le attività o interazioni previste dal presente Accordo, compresa la Conferenza Internazionale sugli orientamenti di Armonizzazione sulla buona pratica clinica e di tutti gli standard generalmente accettati di buona pratica clinica e di buona pratica medica.

Per "**Informazioni Riservate**" si intende (i) i termini contrattuali del presente Accordo; e (ii) qualsiasi attività commerciale, le informazioni sui dipendenti o clienti o dati in qualsiasi forma che sono divulgati o che altrimenti entrano in possesso di una delle Parte, direttamente o indirettamente, come conseguenza del presente Accordo e che sono di carattere confidenziale o riservato (tra cui, a titolo esemplificativo, qualsiasi informazione relativa ad affari, operazioni, prodotti, processi, metodologie; formule, piani, intenzioni, proiezioni, conoscenze, Proprietà Intellettuale, segreti commerciali, opportunità di mercato, fornitori, clienti, attività di marketing, vendita, software, sistemi informatici e delle telecomunicazioni, costi e prezzi, salari, record, finanze e personale).

Per "**Tecnologie Sviluppate**" si intende qualsiasi invenzione, scoperta, miglioramento o sviluppo realizzato dall'Ente, o dallo Sperimentatore Principale o da qualsiasi persona dello Staff del Centro (da sola o congiuntamente con altri) nel corso o in conseguenza allo Studio e che sono direttamente collegate a qualsiasi dei prodotti medicali di proprietà, commercializzati, controllati o concessi in licenza dall'Azienda o dalle sue Affiliate, o il loro uso.

Per "**Comitato Etico**" si intende il comitato istituzionale indipendente, regionale, nazionale o sovranazionale o commissione di revisione, responsabile per la revisione e l'approvazione / l'emissione di un parere sul Protocollo, l'idoneità dello/degli Sperimentatore/i, la/le Sede/i di Studio, l'arruolamento dei Pazienti, materiali e metodi e moduli di consenso informato.

Per "**Relazione Finale**" si intende la relazione finale dei risultati dello Studio, che comprendono, a titolo esemplificativo, gli obiettivi della ricerca, la metodologia e le terapie utilizzate e i risultati medici / scientifici, o, a seconda dei casi, un rapporto dei dati generati alla data del termine dello Studio.

Per "**Evento di Forza Maggiore**" si intende qualsiasi circostanza al di fuori del ragionevole controllo di una delle Parti, comprese guerre o altre azioni delle forze militari, terrorismo, sommosse, tumulti popolari, sabotaggi, vandalismo, incidenti, incendi, inondazioni, fatalità, sciopero, blocchi o altre controversie industriali (che coinvolgono o meno i dipendenti della parte interessata) interferenza legislativa o amministrativa e che non avrebbero potuto essere evitati o mitigati con l'esercizio della diligenza da detta Parte.

Per "**Proprietà Intellettuale**" si intendono tutti i diritti relativi alle idee, formule, invenzioni, scoperte, conoscenze, dati, banche dati, documentazione, relazioni, materiali, scritti, disegni, software, processi, principi, metodi, tecniche e altre informazioni, inclusi brevetti, marchi, marchi di servizio, nomi commerciali, disegni e modelli registrati, diritti di design, copyright e tutti i diritti o le proprietà simili dei suddetti elementi in qualsiasi parte del mondo, registrati o non, insieme al diritto di chiedere la registrazione di tali diritti.

Per "**Il pagamento o il trasferimento di valore**" si intende un trasferimento diretto o indiretto di qualsiasi cosa di valore, sia in denaro o in natura in connessione con lo sviluppo o la vendita di prodotti farmaceutici. Con "Valore" si intende il valore economico riconoscibile sul mercato aperto. Il Pagamento diretto o trasferimento di valore è quello fatto direttamente da una società a vantaggio di un destinatario. Un pagamento indiretto o il trasferimento di valore è quello fatto da un terzo per conto di una società a vantaggio di un destinatario, in cui l'identità della società è nota, o può essere identificata dal destinatario.

Per "**Sperimentatore Principale**" si intende il Prof. Manfredi Rizzo, Biomedical Department of Internal Medicine and Medical Specialtie, Università di Palermo, colui che si assumerà la responsabilità per lo svolgimento giorno per giorno dello Studio e per guidare, formare e supervisionare il Personale del Centro.

Per "**Protocollo**" si intende il protocollo di Studio con il EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES', V2. datato 1/Dicembre/2014 di cui una copia è stata fornita all'Azienda e può essere modificata di volta in volta da parte dell'Ente in conformità con le condizioni del presente Accordo.

"**Autorità Regolatorie**", si riferisce a qualsiasi agenzia internazionale, nazionale, regionale o locale, autorità, dipartimento, ispettorato, il ministro, funzionario del ministero, parlamento, pubblica o istituzionale (sia essa autonoma o meno) di qualsiasi governo di qualsiasi paese che ha giurisdizione su una delle attività previste dal presente Accordo, Studio, o sulle Parti.

"**Sponsor**", è l'individuo, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire o condurre uno Studio clinico in conformità alle Leggi Applicabili.

Per "**Studio**" si intende lo Studio clinico intitolato EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES', condotto in conformità con il Protocollo, con riferimento al numero.

Per "**Dati di Studio**" si intendono tutti i record, i conti, le note, le relazioni e le comunicazioni del Comitato Etico e / o delle Autorità Regolatorie (presentazioni, approvazioni relazioni di avanzamento) raccolti, generati o utilizzati in connessione con lo Studio da parte dell'Ente o dello Sperimentatore Principale (sia da solo o congiuntamente con altri), sia in forma scritta, che elettronica, ottica o in altra forma, comprese tutte le osservazioni originali registrate e le annotazioni delle attività cliniche, quali schede di raccolta dati e di tutte le altre relazioni e dati purché necessarie per la valutazione e la ricostruzione dello Studio.

"**Centro/i di Studio**" indica i locali occupati, di proprietà e / o gestiti dall'Ente (compresi eventuali centri sub-appaltatori), dove si svolgono le attività connesse con lo Studio.

Per "**Personale del Centro**" si intendono tutti quegli sperimentatori, sub-sperimentatori, dipendenti, rappresentanti, studenti e altri che sono impegnati dall'Ente e / o dallo Sperimentatore Principale nello svolgimento dello Studio, comprese eventuali persone del centro.

" **Paziente**": è una persona reclutata a partecipare allo Studio in conformità con il Protocollo.



APPENDICE B - B1

BUDGET TOTALE DELLO STUDIO

ALLEGATO B - B2

SUPPORTO FINANZIARIO FORNITO DA ASTRAZENECA

L'Azienda pagherà un Supporto Finanziario di 83.374 Euro (ottantatremilatrecentosettantaquattroEuro) a fronte di fatture emesse dall'Ente e al raggiungimento di Obiettivi concordati e in conformità con l'Articolo 5.

Obiettivi	Documentazione	Importo	Tempo Previsto
1. Stesura finale del protocollo e approvazione di AstraZeneca, approvazione da parte del Comitato Etico.	Protocollo finale Verbale Comitato Etico	16.000 Euro	Dicembre 2014
2. Circa 30% dei pazienti arruolati secondo protocollo	Report di studio	19770 Euro	Maggio 2015
3. Fine arruolamento secondo protocollo	Report di studio	19770 Euro	Novembre 2015
4. Tutti pazienti in periodo di follow-up di 8 mesi ed effettivo stato di avanzamento lavoro.	Report di studio	11834 Euro	Aprile 2016
5. Report finale di Studio	1. Autocertificazione di conferma/rettifica del costo totale dello Studio previsto dall'Appendice B1, 2. Report finale di studio.	16.000 Euro	Novembre 2016

Il pagamento del Supporto Finanziario sarà effettuato sul seguente conto corrente, come specificato dell'Ente:

- Coordinate nazionali:
CIN: P;

CAB: 04600;

ABI: 01005;

- Coordinate internazionali :

IBAN : IT86P010050460000000218030

BIC SWIFT : BNLITRR

Tutte le fatture devono essere chiaramente contrassegnate con il numero dello Studio ESR-14-10139-‘EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES’, il numero corretto di ordine di acquisto (fornito dall’Azienda al momento della firma del presente Accordo), i relativi obiettivi e il relativo budget su tutte le fatture.

Le fatture possono essere inviate all’indirizzo di posta:

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Volta, via F. Sforza

Basiglio (MI), 20080

Appendice B1

ESR study Title: 'EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES'

TOTAL PLANNED STUDY COSTS = 170,150 EUROS

TOTAL CONTRIBUTE REQUEST TO ASTRA-ZENECA = 83,374.

ACTIVITIES	COSTS/EURSO
<i>PERSONNEL</i>	
One scholarship/contract for a medical specialist	24,000
One scholarship/contract for a biologist	24,000
SUBTOTAL	48000
<i>CONSUMABLES</i>	
Routine testing of blood samples	22,000
Lipoprotein assessment	32,000
Assessment of oxidative stress parameters	16,000
Measurement of HbA1c	3,600
Assessment of endothelial dysfunction	2,000
Lab Supplies (gloves, cuvette, eppendorfs, tubes, pipette tips, pasteur pipettes, etc.)	6,400
SUBTOTAL	82000
<i>MAINTENANCE OF THE EQUIPMENTS</i>	
<i>CRO</i>	0
<i>DATABASE (eCRF) CREATION/ DATA MANAGEMENT</i>	14,500
<i>PUBLICATION FEE</i>	
1. Cardiovascular Diabetology	1,650
<i>OVERHEAD / ADMINISTRATIVE SUPPORT</i>	
1) The University Hospital takes 15 % of total amount	24,000
TOTAL	170,150

Appendice C - Protocollo

Clinical Study Protocol
Drug Substance Exenatide
Study Number ESR-14-10139
Edition Number 2
Date 01/12/2014

Drug Substance	Exenatide
Study Number	ESR-14-10139
Version Number	2
Date	01/12/2014

EFFECT OF EXENATIDE ONCE WEEKLY ON CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES

Sponsor:

Principal Investigator: Prof. Manfredi Rizzo

CONFIDENTIAL

TABLE OF CONTENTS		PAGE
	TITLE PAGE.....	1
	TABLE OF CONTENTS	2
	LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS.....	5
1.	INTRODUCTION	7
1.1	Background.....	7
1.2	Research hypothesis.....	7
1.3	Rationale for conducting this study	7
1.4	Benefit/risk and ethical assessment	8
2.	STUDY OBJECTIVES	9
2.1	Primary objective.....	9
2.2	Secondary objectives	9
2.3	Safety objective	9
2.4	Exploratory objectives	9
3.	STUDY PLAN AND PROCEDURES	9
3.1	Overall study design and flow chart	9
3.2	Rationale for study design, doses and control groups	12
4.	SUBJECT SELECTION CRITERIA	12
4.1	Inclusion criteria	13
4.2	Exclusion criteria	13
5.	STUDY CONDUCT.....	13
5.1	Restrictions during the study	13
5.2	Subject enrollment and initiation of investigational product.....	13
5.2.1	Procedures for enrollment.....	14
5.3	Procedures for handling subjects incorrectly enrolled and initiated on investigational product.....	14
5.5	Treatments	14
5.5.1	Identity of investigational product(s).....	14
5.5.2	Doses and treatment regimens	15
5.5.3	Additional study drug	15
5.5.4	Labeling	15
5.5.5	Storage	15

5.6	Concomitant and post-study treatment(s).....	16
5.7	Treatment compliance	16
5.8	Discontinuation of investigational product.....	16
5.8.1	Procedures for discontinuation of a subject from investigational product	16
5.9	Withdrawal from study	17
6.	COLLECTION OF STUDY VARIABLES	17
6.1	Recording of data.....	17
6.2	Data collection at enrolment.....	18
6.2.1	Enrollment procedures.....	18
6.3	Efficacy.....	18
6.3.1	Efficacy variable.....	18
6.4	Safety	18
6.4.1	Definition of adverse events	19
6.4.2	Definitions of serious adverse event.....	19
6.4.3	Recording of adverse events.....	19
6.4.4	Reporting of serious adverse events	21
6.4.5	Laboratory safety assessment	23
6.4.6	Physical examination	23
6.4.7	ECG	23
6.4.8	Vital signs	24
6.4.8.1	Pulse and blood pressure	24
6.4.8.2	Body temperature.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
6.5	Patient reported outcomes (PRO)	24
6.5.1.1	Name of PRO method.....	25
7.	BIOLOGICAL SAMPLING PROCEDURES	25
7.1	Volume of blood.....	25
7.2	Handling, storage and destruction of biological samples	25
7.2.1	Biochemical analyses.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
7.3	Labeling and shipment of biohazard samples.....	26
7.4	Chain of custody of biological samples.....	26
8.	ETHICAL AND REGULATORY REQUIREMENTS	26
8.1	Ethical conduct of the study	26
8.2	Ethics and regulatory review	27
8.3	Informed consent	27
8.4	Changes to the protocol and informed consent form.....	28
8.5	Audits and inspections.....	28

9.	STUDY MANAGEMENT	28
9.1	Training of study site personnel	28
9.2	Monitoring of the study	28
9.2.1	Source data.....	28
9.3	Study timetable and end of study.....	29
10.	DATA MANAGEMENT	29
11.	EVALUATION AND CALCULATION OF VARIABLES.....	29
11.1	Calculation or derivation of efficacy variable(s).....	29
11.2	Calculation or derivation of safety variable(s)	29
11.2.1	Other significant adverse events (OAE).....	29
11.3	Calculation or derivation of patient reported outcome variables.....	29
12.	STATISTICAL METHODS AND SAMPLE SIZE DETERMINATION.....	30
12.1	Description of analysis sets	Errore. Il segnalibro non è definito.
12.1.1	Efficacy analysis set	30
12.1.2	Safety analysis set.....	31
12.2	Methods of statistical analyses	31
12.2.1	Interim analyses	31
12.3	Determination of sample size	31
12.4	Data monitoring committee	32
13.	IMPORTANT MEDICAL PROCEDURES TO BE FOLLOWED BY THE INVESTIGATOR.....	33
13.2	Pregnancy	33
14.	LIST OF REFERENCES.....	33

LIST OF FIGURES

Figure 1. Trial design

Figure 2. Flow chart

LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS

The following abbreviations and special terms are used in this study Clinical Study Protocol.

Abbreviation or special term	Explanation
ADA	American Diabetes Association
AE	Adverse Event
BG	Blood Glucose
BID	Twice Daily
BMI	Body Mass Index
CVD	Cardiovascular Diseases
cIMT	Carotid-Intima Media Thickness
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FDA	Food and Drug Administration
GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1
HBV	Hepatitis B Virus
HbA1c	Glycated Hemoglobin
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICH GCP	International Conference on Harmonisation Good Clinical Practise
IDL	Intermediate Density Lipoproteins
IEC	Independent Ethics Committe
IMP	Investigational Medicinal Product
IRB	Institutional Review Board
LDL	Low-Density Lipoproteins
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NIMP	Non-Investigational Medicinal Product
SC	Subcutaneously
SAE	Serious Adverse Events
SMPG	Self-Measured Plasma Glucose
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TPD	The Patient Safety CDP Technical Planning Document
TEAEs	Treatment Emergent Adverse Events

Clinical Study Protocol
Drug Substance Exenatide
Study Number ESR-14-10139
Edition Number 2
Date 01/12/2014

Abbreviation or special term	Explanation
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
WC	Waist Circumference

1. INTRODUCTION

Exenatide is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist which has glucoregulatory or glucose-lowering effects, similarly as a naturally occurring incretin hormone, GLP-1.

Compared to exenatide twice daily (BID), better glycemic control were observed with continuous exposure to exenatide. Exenatide once weekly (BYDUREON™ [exenatide extended-release for injectable suspension]) is approved by the Food and Drug Administration (FDA) as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) (1). Exenatide once weekly is also approved by the European Commission as adjunctive therapy for subjects with T2DM who are taking oral glucose lowering agents (such as metformin), or their combination, but have not achieved adequate glycemic control (2).

1.1 Background

The GLP-1 agonist exenatide represents an effective therapy in patients T2DM, which also seems to have some important non-glycemic effects. Yet, these non-glycemic effects are still largely unknown.

The effect of exenatide once weekly was investigated in controlled, blinded and open-label clinical studies in subjects with T2DM who were controlled on diet and exercise alone or in combination with oral antidiabetic agents, but also in multi-dose controlled studies and such studies resulted in significant reductions in glycemic parameters (mean HbA1c, fasting serum/plasma glucose as well as postprandial plasma glucose levels), but also in body weight, over 24 to 30 weeks (3-8). Meaningful reductions were observed as early as week 4 of treatment, and maintained through 6 years of treatment.

The study investigating cardiovascular effects of exenatide once weekly is currently undergoing. The results available are not numerous (such as DURATION-2, DURATION-3, DURATION-4 studies [4-6]) and cannot lead to definitive conclusions.

In this study we will evaluate the effect of exenatide once-weekly on multiple cardiovascular risk markers. These markers are related to subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction, oxidative stress and atherogenic lipoproteins.

We will perform an open label, single-arm, prospective, intervention study using exenatide once weekly for a period of 8 months on 60 patients with T2DM.

1.2 Research hypothesis

The research hypothesis is to assess whether exenatide once weekly can reduce subclinical atherosclerosis (as measured by carotid-intima media thickness [cIMT]) in patients with T2DM.

1.3 Rationale for conducting this study

The study will be conducted in accordance with International Conference on Harmonisation Good Clinical Practise (ICH GCP) and the study protocol.

According to the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) position statement (9) one of the possible second steps for treatment when glycemic control with metformin after a 3 months period is insufficient, is the addition of a GLP-1 receptor agonist. The statement also underlines the importance of individualisation of treatment.

GLP-1 analogues have been widely used in recent years for treatment of subjects with T2DM to achieve glycemic control in combination with oral glucose lowering agents (10, 11). Further, there is growing evidence that GLP-1 analogues manifest some non-glycemic effects, that further could decrease overall cardiovascular (CV) risk. However, these fields are still widely unknown.

Exenatide acts through the following mechanism:

- Beta cell effects
 - Increases of glucose-dependent insulin secretion (12, 13)
 - Restoration of first-phase insulin secretion (14)
- Glucose-dependent suppression of glucagon secretion (12, 15)
- Slowed gastric emptying and increased splanchnic glucose uptake, leading in slowed appearance of meal-derived glucose in the circulation (12, 15)
- Reduced food intake (16, 17).

Changes in CV risk markers with exenatide once weekly were assessed in not numerous studies, but the results indicate its beneficial effect which should be further investigated.

The purpose of the present 8 months study is to elucidate largely unknown non-glycemic effects of exenatide as add-on to metformin, including effects on cIMT, oxidative stress parameters and atherogenic lipoproteins, in addition to its benefit on glycemic control, weight loss and other efficacy parameters, as well as the safety profile of exenatide.

1.4 Benefit/risk and ethical assessment

Exenatide administration is generally safe and well-tolerated. The potential and identified risks of exenatide treatment have been well characterized through the exenatide BID and exenatide once weekly development programs and postmarketing data for exenatide BID (16).

The most common adverse events observed with exenatide are gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, and diarrhea). However, exenatide once weekly has showed improved tolerability, specifically reduced nausea and vomiting, compared with exenatide BID, which has been explained, at least partially, by the gradual increase in exenatide concentrations observed with the exenatide-containing microspheres. Injection-site related adverse events with exenatide once weekly therapy were usually mild and transient. The risk of hypoglycemia was low (mostly mild to moderate), excepting an increased risk when exenatide is used in combination with sulfonylurea or long-acting insulin. Potential risks of exenatide therapy include pancreatitis, renal failure, thyroid neoplasms, and the development of anti-exenatide antibodies.

2. STUDY OBJECTIVES

There are two major objectives in this study.

2.1 Primary objective

The primary objective is to assess whether exenatide once weekly can reduce subclinical atherosclerosis (as measured by cIMT) in patients with T2DM.

Primary endpoint: Reduction in cIMT.

2.2 Secondary objectives

The secondary objective is to assess whether exenatide once weekly can reduce atherogenic lipoproteins, oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with T2DM.

Secondary endpoint: Reduction in atherogenic lipoproteins, oxidative stress and improvement of endothelial dysfunction.

2.3 Safety objective

Safety objectives include the following:

- Number of treatment emergent adverse events (TEAEs) during 8 months of treatment;
- Number of confirmed hypoglycemic episodes during 8 months of treatment;
- Change from baseline to 8 months of treatment in:
 - Biochemistry
 - Physical examination evaluation

2.4 Exploratory objectives

Sixty T2DM subjects inadequately controlled on background metformin therapy will be included in this study.

The study design includes a medical examination, biochemical analyses as well as the evaluation of subclinical atherosclerosis (by eco-color-doppler of carotid arteries) and endothelial dysfunction. The procedures adopted will be in agreement with the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 1983, and approved by the Ethics Council of the University of Palermo. All patients will give the informed consent to participate in the study. At admission patients will undergo a medical examination and will be included/excluded according to the inclusion/exclusion criteria (please see the section 4.1 and 4.2).

3. STUDY PLAN AND PROCEDURES

3.1 Overall study design and flow chart

This is an open label, single arm study investigating the efficacy of exenatide on cardiometabolic markers as add-on to metformin in subjects with T2DM who have not achieved adequate glycemic control.

Eligible subjects will receive exenatide once weekly at a fixed dose of 2 mg. Metformin will be at a fixed dose up to 3000 mg daily. All the other medications (including lipid-lowering, anti-hypertensive and anti-platelet agents) will be maintained at fixed doses during the treatment.

The total duration of treatment is 8 months.

Please see **Figure 1** below for a schematic overview of the study as well as **Figure 2**, the flow chart, with detailed description of the study.

Figure 1.

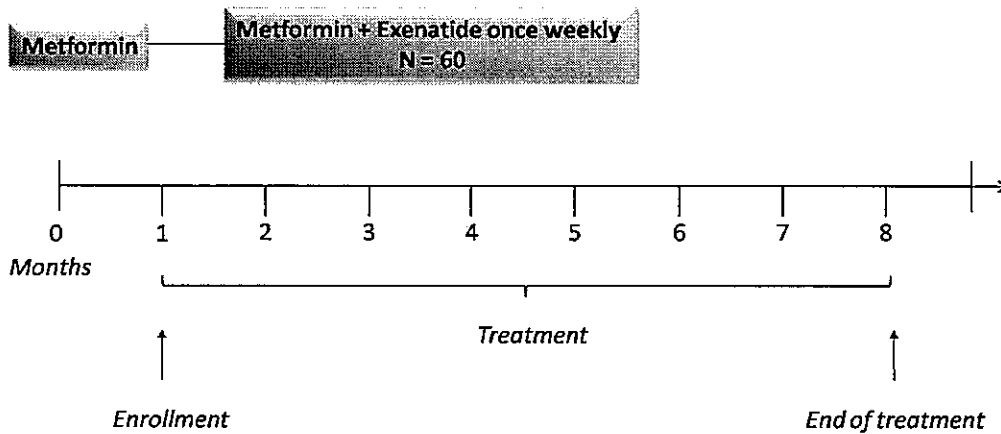


Figure 2.

WP	TASK	Weeks																																					
		Screening	Treatment																																				
		-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31					
	VISITS	S				T									T																								
	Clinical analyses	x			(x)						(x)				(x)																								
	Biochemical analyses	x																																					
WP1	Recruitment of study subjects																																						
T1.1	Submission to Ethical Committee prior to starting the study																																						
T1.2	Database of study subjects																																						
WP2	Enrollment and IMP																																						
T2.1	Weekly intervention meetings																																						
T2.2	Once monthly assessment of study subject compliance (by telephone calls)																																						
WP3	Collection of biological samples																																						
T3.1	Collection of blood samples																																						
T3.2	Sample processing, storage and transportation																																						
WP4	Assays of blood samples																																						
T4.1	Assessment of cIMT and endothelial dysfunction																																						
T4.2	Assessment of the routine laboratory analyses including HbA1c																																						
T4.3	Assessment of lipoprotein subfractions																																						
T4.4	Assessment of plasma markers of oxidative stress																																						
T4.5	Assessment of the subject compliance including drug accountability																																						
WP5	Data analysis																																						
T5.1	Statistical analysis																																						
T5.2	Analysis of efficacy																																						
T5.3	Analysis of safety																																						
WP6	Project management																																						
T6.1	Monitoring and evaluation of project activities																																						

Abbreviations, and explanatory description:
S- site visit; T- telephone contact

The data for clinical and biochemical analyses will be collected at baseline and after 8 months of therapy, during the visits at the site, while at 6 months of the treatment, only the routine laboratory analyses (including HbA1c) will be performed.

Only the telephone calls will be made each month. However, in case of need, also visits will be scheduled (x) at the site.

Unscheduled visits will be performed in case of discontinuation, withdrawal, rescue treatment (including AE, episodes of hypoglycemia) or at any time during the study in case of patient's need.

3.2 Rationale for study design and doses

The design has been chosen in accordance with the study objectives.

An open label design has been chosen due to all participants receiving the same treatment. In addition, the specific kit of exenatide requires that the subjects have to be instructed to use it. Also, such type of the study allows the absence of the control group. If blinded treatment was to be obtained, it would require a double-dummy approach and placebo injection.

The rationale for choosing treatment duration of 8 months is that this time period will be adequate to ensure a full effect of treatment on the primary end point (18, 19) and is also considered sufficient to demonstrate the effect of treatment on weight and other cardiometabolic parameters (20).

Furthermore, 8 months study period is regarded to be sufficient to indentify the safety profiles including tolerability of exenatide.

The duration and the dose are considered adequate for obtaining meaningful information on efficacy and safety in accordance with the study objectives.

The trial medication will be added to the subject's stable pre-trial metformin. The pre-trial metformin dose will continue unchanged throughout the trial (up to 3000 mg daily) in order to establish the efficacy and safety as well as the effect of exenatide as add-on treatment to patients already treated and insufficiently controlled with metformin.

All the other medications (including lipid-lowering, anti-hypertensive and anti-platelet agents) will be maintained at fixed doses during the 8 months treatment.

The rationale for asking subjects who have discontinued trial product to come in for the scheduled visit at the scheduled visit time (8 months after including) is to get efficacy as well as safety data for a true intention to treat population and to address health authorities' concerns on missing data.

Administration of exenatide is in accordance with locally approved labels.

The risk of hypoglycaemia is expected to be minimal for subjects with T2DM inadequately controlled with metformin in combination with exenatide once weekly. Subjects will follow a fixed dose of 2 mg of exenatide and also, the dose reduction is not allowed for metformin.

Rescue treatment criteria for subjects experiencing hyperglycemia have been implemented to improve retention of enrolled subjects in the study and in order to obtain additional safety information.

4. SUBJECT SELECTION CRITERIA

All potential patients to be included in the study will be referred to our Unit of Diabetes and Cardiovascular Prevention for a clinical evaluation (section of DiBiMIS of the University of Palermo, Italy). Sixty patients will be enrolled.

4.1 Inclusion criteria

For inclusion in the study subjects should fulfill the following criteria:

1. Provision of informed consent prior to any study specific procedures;
2. Men and women with T2DM aged >18 years;
3. BMI >25 kg/m²;
4. HbA1c 7.5-8.5 %;
5. Receiving metformin therapy (doses ranging from 1500 to 3000 mg daily) for at least 8 weeks.

4.2 Exclusion criteria

Subjects should not enter the study if any of the following exclusion criteria are fulfilled:

1. Pregnancy or willingness to become pregnant;
2. Moderate and severe liver dysfunction;
3. Moderate and severe renal failure;
4. Previous major cardiovascular event;
5. Severe infections at the discretion of the investigator (such as HIV, HBV and HCV);
6. Any malignancy;
7. Plasma triglycerides >400 mg/dL, plasma LDL-cholesterol > 250 mg/dL.

5. STUDY CONDUCT

All procedures and action related to the study have to be in accordance with the study protocol.

5.1 Restrictions during the study

In the study will be included only subjects who fulfill all inclusion criteria and do not fulfill any exclusion criteria. Any violation of inclusion and/or exclusion criteria, will lead to the discontinuation such subject from the study. It also includes use of any drug (except for those stated in the inclusion criteria) which in the Investigator's opinion, could interfere with the blood glucose level (e.g. corticosteroids).

5.2 Subject enrollment and initiation of investigational product

All included patients will be recruited from the Unit of Diabetes and Cardiovascular Prevention, section of DiBiMIS at University of Palermo, Italy.

The investigator will ensure working in accordance with local regulation.

For procedures and assessments at all planned visits please see the flow chart (**Figure2**) as well as the sections below.

5.2.1 Procedures for enrollment

Informed consent will be obtained prior to any protocol related procedures. All subjects will be provided with a copy of their own signed and dated informed consent form. The subjects will be provided a unique subject number which should remain throughout the trial.

For procedures and assessments please see the flow chart (section 3.1, **Figure 2**). Subjects eligible according to the in- and exclusion criteria for the study will be enrolled.

For visit numbers, timing of visits and assessments during the study period please refer to the flow chart (section 3.1, **Figure 2**).

5.3 Procedures for handling subjects incorrectly enrolled and initiated on investigational product

Any condition which will not be in accordance with any inclusion and/or exclusion criteria, will lead to the discontinuation such subject from the study.

The subjects who discontinue trial product prematurely will be requested to attend the visit as soon as possible after discontinuation of trial product as well as the last trial visit when only HbA1c will be assessed. Alternative therapy can be prescribed to such subjects (please see section 5.7).

If subject is withdrawn from the trial the same procedures will be undertaken as those at last trial visit, as soon as possible. The subjects are not obligated to give their reason(s) for withdrawing from the study, but the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject's rights (please see section 5.8).

5.4 Treatments

5.4.1 Identity of investigational product(s)

After screening, subjects will receive treatment with exenatide once weekly as add-on to pre-trial metformin.

Investigational product	Dosage form and strength	Manufacturer
Exenatide	SC at fixed dose of 2 mg	BMS

Exenatide once weekly is an extended-release formulation in which the exenatide peptide is encapsulated within biodegradable microspheres. Following a single exenatide once weekly injection, once injected into the body, the polymer biodegrades over time, thereby releasing is multiphasic and controlled with an initial exenatide release during the first 24 hours, followed by a sustained release over a period of weeks (21, 22). The injection is administered as a sterile suspension of exenatide microspheres in an aqueous diluent.

5.4.2 Doses and treatment regimens

Exenatide is considered investigational medicinal product (IMP) and will be prescribed to enrolled patients in accordance with local requirements.

Exenatide will be available at a fixed dose of 2 mg and supplied as a kit (please see section 5.4.5).

Exenatide should be injected subcutaneously (SC) in the thigh, upper arm (deltoid region) or abdomen. The injection site does not have to be consistent throughout the study. Injection can be done at any time of the day irrespective of meals. It is recommended that the time of injection is consistent throughout the study. Subjects will be instructed to perform an air shot before the first injection.

Subjects will follow a fixed dose of 2 mg.

5.4.3 Additional study drug

Metformin is a non-investigational medicinal product (NIMP) and will not be supplied by AstraZeneca. NIMP will be at a fixed dose up to 3000 mg daily. At any visit the unchanged metformin dose should be confirmed by investigator.

All the other medications (including lipid-lowering, anti-hypertensive and anti-platelet agents) will be maintained at fixed doses during the 8 months of treatment.

5.4.4 Labeling

The trial products will be prescribed to enrolled patients in accordance with the local requirements.

5.4.5 Storage

Exenatide once weekly is presented as a kit containing the following components:

- 3 mL USP Type I glass vial containing a white to off white powder consisting of biodegradable polymer PLG microspheres (exenatide formulation AC2993-F17);
- 1.5 mL pre-filled syringe containing diluent consisting of carboxymethylcellulose sodium, polysorbate 20, sodium chloride, sodium phosphate, monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, and water for injection;
- A vial connector;
- Sterile needles.

The biodegradable polymer PLG microspheres contain 5% exenatide and sucrose encapsulated within the microspheres and is designed to release therapeutic concentrations of exenatide in a controlled manner over an extended period of time. The diluent is used to suspend the microspheres immediately prior to SC injection.

The exenatide once weekly dose is prepared by mixing 1 vial of microspheres with 1 syringe of diluent to create a suspension of exenatide once weekly microspheres. For a 2 mg dose, approximately 0.65 mL of exenatide once weekly suspension is injected SC.

The suspension of exenatide once weekly microspheres must be administered immediately upon preparation and cannot be stored for future use.

The vial of microspheres should be stored refrigerated between 2°C and 8°C and protected from light. The diluent (pH 6.5 ± 0.7) should be stored between 2°C and 27°C.

IMP should not be exposed to excessive heat or direct sunlight.

The patients will be instructed to remove always the injection needle after each injection and store the syringe without an injection needle attached. This prevents contamination, infection and leakage and ensures an accurate dosing.

Protect from excessive heat and sunlight.

5.5 Concomitant and post-study treatment(s)

Concomitant therapies should be maintained at the same doses until the end of the study.

All of them should be recorded in medical history. New therapies are allowed if:

- In the investigator's opinion cannot interfere with the blood glucose level;
- There is need for rescue treatment.

Of each concomitant drug the following should be recorded:

- Trade name or generic name;
- Indication;
- Start/stop date or continuation;
- Total daily dose (applicable only for anti-diabetes therapy).

Any change in concomitant medication or illness during the trial should be recorded.

5.6 Treatment compliance

At each visit the investigator should emphasize the necessity for the subject to adhere to the study procedures in order to encourage subject compliance.

Also, the investigator must assess the compliance of the subject at each visit based on a review of glycemic control, adherence to the visit schedule. If the subject is discovered to be noncompliant, the investigator will inform the subject of the importance of taking IMP as directed. Substantial failure to comply with the prescribed dose regimen can lead to discontinuation of the trial product.

5.7 Discontinuation of investigational product

If the subjects meet one of the following criteria the trial product must be discontinued:

- Judged non-compliant with trial procedures at the discretion of the investigator;
- If the investigator suspects acute pancreatitis;
- Safety concerns;
- Subjects not tolerating Exenatide.

5.7.1 Procedures for discontinuation of a subject from investigational product

Subjects discontinuing the trial product can be prescribed alternative therapy at the investigator's discretion. The primary reason for discontinuation will be specified.

If pancreatitis is suspected, exenatide should promptly be discontinued and appropriate management should be initiated. If pancreatitis is confirmed, exenatide should not be restarted. Consider antidiabetic therapies other than exenatide in subjects with a history of pancreatitis.

5.8 Withdrawal from study

The subjects must be withdrawn from the study at any time if the following applies:

- Violation of inclusion and/or exclusion criteria;
- Pregnancy;
- Intention to become pregnant;
- Receipt of any investigational product after enrollment.

6. COLLECTION OF STUDY VARIABLES

The data for clinical and biochemical analyses, including collection of efficacy variables, ECG, pulse and physical examination, will be collected at baseline and after 8 months of therapy (at 6 months of the treatment, only the routine laboratory analyses, including HbA1c, will be performed).

Clinical diagnostic tools will include the measurement of:

- a) cIMT, that will be assessed by B-mode real-time ultrasound using a single sonographer (Medison SonoAce Pico, with a probe of 7.5-10.0 MHz) in a standardized manner with fixed angles of insonation, as we have previously reported (18);
- b) Endothelial dysfunction, that will be assessed by flow mediated dilation of brachial artery, as we have previously reported (19).

Biochemical analyses will include the analysis of:

- a) Routine testing: blood testing, liver and kidney profile, plasma lipids, glucose metabolism parameters;
- b) Oxidative stress parameters (plasma glutathione, serum lipid hydroperoxides, reactive oxygen species);
- c) Atherogenic lipoproteins, e.g. the analysis of 11 distinct lipoproteins including VLDL, 3 IDL subclasses and 7 LDL subclasses (23, 24).

6.1 Recording of data

The investigator and all staff included in the study share an obligation to record research data appropriately at each step (may be in raw, preliminary, or final). The term data includes technical data, digitally recorded data, laboratory worksheets, notes or copies that are the result of original observation and activities of a study and are necessary for evaluation of

the report or publication of the study. This also includes case history records and study protocol.

The investigator and co-investigators are responsible to know and understand the data recording standards.

6.2 Data collection at enrolment

The patient enrolment data will be reported in medical records and kept confidential at the site.

6.2.1 Enrollment procedures

The enrolment procedures include:

- Counseling (providing information, education and awareness to the patients about the study in details, provide the opportunity to the patient to raise his/her doubts and the investigator have to clarify them);
- Signing of informed consent;
- Patient database including patient anamnesis (hospital database, out-patient database, laboratory database, referral's from doctors);
- Pre-screening (assessment of the available information of the subject pertaining to inclusion and exclusion criteria by physician);
- Fulfilling inclusion and exclusion criteria;
- Enrollment.

6.3 Efficacy

For the details about collection of efficacy variables please see the section 6.4.7.1

6.3.1 Efficacy variable

1. Body weight
2. Waist circumference (WC)
3. Blood pressure

For more details please see the section 6.4.5

6.4 Safety

The Principal Investigator is responsible for ensuring that all staff involved in the study is familiar with the content of this section.

Safety reporting includes:

- Adverse events;
- Hypoglycemic episodes;
- ECG;
- Pulse (sitting);

- Physical examination;
- Biochemistry.

6.4.1 Definition of adverse events

An adverse event (AE) is the development of an undesirable medical condition or the deterioration of a pre-existing medical condition following or during exposure to a pharmaceutical product, whether or not considered causally related to the product. An undesirable medical condition can be symptoms (eg, nausea, chest pain), signs (eg, tachycardia, enlarged liver) or the abnormal results of an investigation (eg, laboratory findings, electrocardiogram). In clinical studies, an AE can include an undesirable medical condition occurring at any time, including run-in or washout periods, even if no study treatment has been administered.

The term AE is used to include both serious and non-serious AEs.

6.4.2 Definitions of serious adverse event

A serious adverse event is an AE occurring during any study phase (ie, run-in, treatment, washout, follow-up), that fulfils one or more of the following criteria:

- Results in death
- Is immediately life-threatening
- Requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Results in persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions
- Is a congenital abnormality or birth defect
- Is an important medical event that may jeopardize the subject or may require medical intervention to prevent one of the outcomes listed above.

The causality of SAEs (their relationship to all study treatment/procedures) will be assessed by the investigator(s) and communicated to AstraZeneca.

6.4.3 Recording of adverse events

All events meeting the definition of an AE must be collected, reported and recorded in the applicable forms in a timely manner, as well as in the subject's medical record.

During each contact with the staff (visits, telephone contacts), the subject must be asked about AEs.

Time period for collection of adverse events

All AEs, either observed by investigator or reported by subject, must be reported by the investigator and evaluated. Also, the investigator should report the diagnosis, if available. In that case each sign and symptom should be recorded.

All AE must be recorded by the investigator on the AE form preferably within 5 calendar days. A separate AE form should be used for each diagnosis or sign or symptom.

For each SAE the applicable form should be completed in addition to standard AE form, and several symptoms or diagnosis (as part of the same clinical picture) may be reported in such form.

If AE fulfils the seriousness criteria the investigator must:

- Communicate AstraZeneca within 24 hours of obtaining knowledge of the SAE;
- Complete and forward the paper-based documentation to AstraZeneca within 5 calendar days of obtaining knowledge of the SAE.

The AE and SAE information should be reported to AstraZeneca by fax, telephone, e-mail.

For detail please see below.

Follow-up of unresolved adverse events

All unresolved AE (especially SAE) must be followed up until the outcome of the event is 'resolved'.

The follow up information on SAE should include only new (corrections or new or additional) information and should be reported within 24 hours of obtaining knowledge of the information. This is also the case for previously reported AE which subsequently become SAE.

Non-serious AE will be followed up until the outcome of the event is 'resolved' or 'recovered' or until the end of the follow up period stated in the protocol. Cases of chronic conditions or cancer may be closed as 'not recovered' or 'recovering'.

The following variables will be collected for each AE:

- AE (verbatim)
- The date and time when the AE started and stopped
- Whether the AE is serious or not
- Investigator causality rating against the IP(yes or no)
- Action taken with regard to investigational product
- AE caused subject's withdrawal from study (yes or no)
- Outcome.

In addition, the following variables will be collected for SAEs:

- Date AE met criteria for serious AE
- Date Investigator became aware of serious AE
- AE is serious due to
- Date of hospitalization
- Date of discharge
- Probable cause of death
- Date of death

- Autopsy performed
- Causality assessment in relation to Study procedure(s)
- Causality assessment in relation to Other medication
- Causality assessment in relation to Additional Study Drug
- Description of AE.

It is important to distinguish between serious and severe AEs. Severity is a measure of intensity whereas seriousness is defined by the criteria in Section 6.4.2. An AE of severe intensity need not necessarily be considered serious. For example, nausea that persists for several hours may be considered severe nausea, but not a SAE. On the other hand, a stroke that results in only a limited degree of disability may be considered a mild stroke but would be a SAE.

Adverse Events based on signs and symptoms

When collecting AEs, the recording of diagnoses is preferred (when possible) to recording a list of signs and symptoms. However, if a diagnosis is known and there are other signs or symptoms that are not generally part of the diagnosis, the diagnosis and each sign or symptom will be recorded separately.

Adverse Events based on examinations and tests

Deterioration as compared to baseline in protocol-mandated (laboratory values, vital signs) should therefore only be reported as AEs if they fulfill any of the SAE criteria or are the reason for discontinuation of treatment with the investigational product.

If deterioration in a laboratory value/vital sign is associated with clinical signs and symptoms, the sign or symptom will be reported as an AE and the associated laboratory result/vital sign will be considered as additional information. Wherever possible the reporting investigator uses the clinical, rather than the laboratory term (eg, anemia versus low hemoglobin value). In the absence of clinical signs or symptoms, clinically relevant deteriorations in non-mandated parameters should be reported as AE(s).

Deterioration of a laboratory value, which is unequivocally due to disease progression, should not be reported as an AE/SAE.

Any new or aggravated clinically relevant abnormal medical finding at a physical examination as compared with the baseline assessment will be reported as an AE.

Reporting of serious adverse events

Investigators and other site personnel must inform the Competent Authorities, via appropriate form, of any serious or unexpected adverse events that occur in accordance with the reporting obligations of CT-3, and will concurrently forward all such reports to AstraZeneca. A copy of the report must be faxed to AstraZeneca at the time the event is reported to the Competent

Authorities. It is the responsibility of the investigator to compile all necessary information and ensure that the Competent Authorities receive a report according to the reporting requirement timelines and to ensure that these reports are also submitted to AstraZeneca at the same time, at the following contacts:

e-mail: PatientSafetyItaly@astrazeneca.com

fax: 02-98015275

* A *cover page* should accompany the form indicating the following:

- Investigator Sponsored Study (ISS)
- The investigator IND number assigned by the FDA or CT number
- The investigator's name and address
- The trial name/title and AstraZeneca ISS reference number

* Investigative site must also indicate, either in the SAE report or the cover page, the *causality* of events *in relation to all study medications* and if the SAE is *related to disease progression*, as determined by the principal investigator.

* *Send SAE report and accompanying cover page by way of fax to AstraZeneca's designated fax line:* fax: 02-98015275 or e-mail: PatientSafetyItaly@astrazeneca.com

If a non-serious AE becomes serious, this and other relevant follow-up information must also be provided to AstraZeneca and the Competent Authorities.

SAE that do not require expedited reporting to the Competent Authorities need to be reported to AstraZeneca preferably using the MedDRA coding language for serious adverse events. This information should be reported on a monthly basis and under no circumstance less frequently than quarterly.

All SAEs have to be reported to AstraZeneca, whether or not considered causally related to the investigational product. All SAEs will be documented. The investigator is responsible for informing the IRB and/or the Regulatory Authority of the SAE as per local requirements.

Non-serious AE and SAEs will be collected from the time consent is given, throughout the treatment period and up to and including the *30 day follow-up* period. After withdrawal from treatment, subjects must be followed-up for all existing and new AEs for *30 calendar days after the last dose of trial drug and/or until event resolution*. All new AEs occurring during that period must be recorded (if SAEs, then they must be reported to the Competent Authorities and AstraZeneca). All study-related toxicities/ SAEs must be followed until resolution, unless in the Investigator's opinion, the condition is unlikely to resolve due to the patient's underlying disease.

Non serious AE should be communicated to AstraZeneca periodically (quarterly) by line-listing.

6.4.4 Laboratory safety assessment

For blood volume please see Section 7.1.

6.4.5 Physical examination

The physical examination must include:

- General appearance;
- Head, ears, eyes, nose, throat, neck;
- Thyroid gland;
- Respiratory system;
- Cardiovascular system;
- Gastrointestinal system;
- Musculoskeletal system;
- Central and peripheral nervous system;
- Skin;
- Lymph node palpation.

Any abnormality should be recorded.

In addition, WC, height and weight will be recorded, and body mass index (BMI) calculated as kg/m^2 .

BMI will be measured without shoes and only wearing light clothing. Height will be measured without shoes in centimeters.

The WC is defined as the minimal abdominal circumferences located midway between the lower rib margin and the iliac crest. The WC will be measured in centimeters to the nearest mm using non-stretchable measuring tape. The subject should be measured in a standing position with an empty bladder and wearing light clothing with accessible waist. The subjects should be standing with arms down their side and feet together. The tape should touch the skin but compress soft tissue and twists in the tape should be avoided. The subjects should be asked to breathe normally and the measurement should be taken when the subjects is breathing out gently.

6.4.6 ECG

For ECG the evaluation must follow the categories:

- Normal
- Abnormal, not clinically significant and
- Abnormal, clinically significant.

If the ECG is performed before the subject signed the informed consent form, it will be documented in the subject's medical record.

Any abnormalities found at Visit 1 should be recorded.

6.4.7 Vital signs

Vital signs will be assessed at the every visit at the site.

6.4.7.1 Pulse and blood pressure

Pulse should be recorded after resting for 5 minutes in a sitting position.

The method for measuring systolic and diastolic blood pressure needs to follow the standard clinical practice (avoid caffeine, smoking and exercise as least 30 min prior to the measuring).

The blood pressure should be measured in a sitting position, with the legs uncrossed, the back and arms supported. Subjects should be sitting for at least 5 minutes before the measurement. The subject should not talk during the measurement.

It is recommended to use the same arm as used at the first visit for the subsequent measurements.

6.5 Patient reported outcomes (SMPG)

All subjects will be encouraged to measure their fasting SMPG use their own glucometers and to record the values up to next visit or at each monthly call phone. However, they have to call the physician in case of hypo or hyperglycemia.

- Information on **fasting Self-measured plasma glucose SMPG measurements** (patients should call the site in case low or high SMPG).

Fasting SMPG should be measured according to the investigator opinion, but the recommendation is at least on a weekly basis.

If the values meet limits of rescue treatment criteria 15 mmol/L or 270 mg/dl ask the patient to repeat the fasting SMPG measurements on the 2 consecutive days. If on the 3 consecutive days meet the limits call him/her for an unscheduled visit in order confirmation (FPG)

- Details on **hypoglycemic episodes** (≤ 3.9 mmol/L or 70 mg/dl):
 - Plasma glucose before the treating of episode (if available);
 - Date, time;
 - Whether it was symptomatic;
 - Whether patients was able to treat himself (oral carbohydrates should not be given if patient is unconscious);
 - Time and type of last anti-diabetic treatment prior to episode;
 - Time of last main meal prior to episode;
 - Whether episode occurred in relation to exercise.

6.5.1.1 Name of PRO method

The subjects will be instructed at the visit 1 to record the measurements of their fasting SMPG. At the next visit and at each monthly call phone the investigator will review the records for subject notes regarding possible AEs and concomitant medication.

If clarifications of entries in the patient's record are needed, he/she should be questioned and a conclusion made in the medical record.

7. BIOLOGICAL SAMPLING PROCEDURES

7.1 Volume of blood

Blood samples will be drawn according to the specified time points (at baseline, at 6 months and after 8 months) and analyzed in order to determine levels of the following laboratory parameters:

- Glucose metabolism:
HbA1c
FPG
Beta cell function (fasting insulin)
 - Fasting lipid profile:
Triglycerides
Total Cholesterol
LDL Cholesterol
HDL Cholesterol
 - Biochemistry
Alanine aminotransferase (ALAT)
Aspartate aminotransferase (ASAT)
Alkaline phosphatase
Creatine kinase
Lipase
Amylase
Oxidative stress parameters (plasma glutathione, serum lipid hydroperoxides, reactive oxygen species) (at baseline and after 8 months)
Atherogenic lipoproteins (the analysis of 11 distinct lipoproteins including VLDL, 3 IDL subclasses and 7 LDL subclasses) (at baseline and after 8 months)

7.2 Handling, storage and destruction of biological samples

7.2.1 Biochemical analyses:

- Total cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol will be measured by standard enzymatic-colorimetric methods (1-3), while LDL-cholesterol will be calculated using the Friedewald formula.
- Routine testing: blood testing, liver and kidney profile, plasma lipids, glucose metabolism parameters;

- Oxidative stress parameters (plasma glutathione, serum lipid hydroperoxides, reactive oxygen species) that will be measured as previously shown (25).
- Atherogenic lipoproteins, e.g. the analysis of 21 distinct lipoproteins as following:
 - VLDL;
 - 3 IDL subclasses;
 - 7 LDL subclasses;
 - 10 HDL subclasses.

7.3 Labeling and shipment of biohazard samples

That sample will be identified, packaged, marked, labeled, and shipped according to the instructions given for that material.

Some analyses will be performed in the laboratory site, while some analyses may be performed in a specialized laboratory. In case of shipments:

- Correct completion of shipping documents and appropriate use of packaging are critical steps;
- Contact the courier before the specified cut-off time when there will be specimen for pickup

The blood will be taken after confirming fasting (at least 8 hours without food and liquids except water and medication) of the subject. The blood will be centrifuged in order to separate serum and/or plasma from cells within 30 min of collection. Serum glucose and HbA1c will be measured the same day while the samples will be frozen or immediately and stored at -80 C until the analyses will be performed.

The all samples will be blinded analyzed, simultaneously by the same laboratory technicians.

7.4 Chain of custody of biological samples

It will be in accord with internal procedures (as required by local regulations).

8. ETHICAL AND REGULATORY REQUIREMENTS

8.1 Ethical conduct of the study

The study will be conducted in compliance with ICH GCP and applicable regulatory requirements, and in accordance with the Declaration of Helsinki (26, 27). Also, the study will be approved by the Ethics Committee of the University of Palermo, Palermo, Italy.

All subjects included in the study will continue their fixed pre-study treatment with metformin throughout the study.

All subjects included in the study will be treated with exenatide one weekly in addition to their fixed pre-study treatment with metformin throughout the study in order to improve glycemic control.

Inclusion and exclusion criteria have been defined in order to ensure that the subjects are eligible for the trial participation. Furthermore, withdrawal criteria are defined in order to ensure that the subjects are withdrawn from the study if they fulfill the withdrawal criteria. Also, criteria for discontinuation of trial product are defined (the section 5.7 and 5.8, respectively).

Subjects enrolled to the trial will be transferred to a treatment regimen anticipated to be more effective than the treatment they receive at the time they enter the trial. In case subject experience hyperglycemia rescue treatment criteria are defined and addition of rescue medication at the discretion of the investigator should ensure adequate glycemic control (please see the section 6.5).

There is no information available today indicating that there is an overall risk associated with concomitant use of exenatide and metformin, which could infer risks exceeding risks associated with use of metformin alone.

Exenatide has shown to be effective in lowering BG levels. It can therefore be expected that the majority of subjects entering the trial with the insufficiently controlled BG will experience an improved glucose control during the trial. Subject may benefit from the effect of treatment on weight, previously demonstrated. Another potential benefit of participating in the study is that the investigator will obtain an additional knowledge of the subjects' disease and will therefore be able to provide recommendations for the best treatment to be used following the trial participation. It is expecting that this agent may have beneficial effects on subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and atherogenic lipoproteins.

Following subjects' study participation, the investigator will advise the subject with regards to the best possible treatment options for his/her T2DM.

8.2 Ethics and regulatory review

Written approval or favorable opinion must be obtained from IRB/IEC prior to commencement of the trial.

During the trial the investigator or sponsor, as applicable, must promptly report to the IRB/IEC in accordance with local requirements: updates to IB for exenatide, unexpected SAEs where a causal relationship cannot be ruled out, substantial protocol amendments, non-substantial protocol amendments according to local requirements, deviations to the protocol implemented to eliminate immediate hazards to the subjects, new information that may affect adversely the safety of the subject or the conduct of the study including new risk/benefit analyses if it will impact on the planned follow-up of the subjects, written summaries of the study status and other documents as required by the local IRB/IEC.

The investigator must maintain an accurate and complete record of all submission made to the IRB/IEC.

8.3 Informed consent

In seeking and documenting informed consent, the investigator will comply with applicable regulatory requirement(s) and adhere to ICH GCP (26) and the requirements in the Declaration of Helsinki (27).

The investigator will obtain a voluntary, signed and personally dated informed consent for each subject prior to any protocol related procedures.

Before any trial-related activity, the investigator will give the subject oral and written information about the study in a form that the subject can read and understand. The investigator will ensure the subject ample time to come to a decision whether or not to participate in the study.

8.4 Changes to the protocol and informed consent form

If study protocol needs to be changed during the course of the study, these changes require revision of the informed consent document, and everything will be send to the IRB's system that identifies the revised consent document. After the IRB's approval the investigator can use the revised document.

8.5 Audits and inspections

N/A

9. STUDY MANAGEMENT

The investigator with appointed appropriate individuals among the site staff will manage and supervise the clinical study, handling and verifying the data obtained, statistical processing, and preparing the study report.

9.1 Training of study site personnel

All the site staff will conduct the trial in compliance with ICH GCP (27), applicable regulatory requirements and the Declaration of Helsinki (26).

The investigator should ensure that there is adequate training for all staff participating in the conduct of the trial.

A qualified physician, who is an investigator or sub-investigator, must be responsible for all trial related medical decisions.

9.2 Monitoring of the study

During the course of the study, the investigator will ensure that the protocol is adhered to and that all issues have been recorded.

9.2.1 Source data

All source data will be kept confidential at the site. The investigator will arrange for the retention of the subject identification codes for a sufficient period of time to permit any medical follow-up which may be warranted. Subject files and other supporting data will be kept for a period of time required by local regulations.

The protocol, documentation, approvals and all other essential documents related to the study will be retained at the site. Data on adverse events will be always included.

9.3 Study timetable and end of study

This is an open label, single arm study investigating efficacy of exenatide as add-on to metformin in subjects with T2DM. The study design includes a medical examination, biochemical analyses as well as the evaluation of subclinical atherosclerosis (by eco-color-doppler of carotid arteries) and endothelial dysfunction.

Please see the **Figure 1** for a schematic overview of the trial and the flow chart (**Figure 2**) for the study timetable.

10. DATA MANAGEMENT

Throughout the trial the investigator will ensure working in accordance with ICH GCP and local regulation, as well as that study procedures are performed as described in the protocol. Any discrepancies will result in protocol and/or GCP deviations and the investigator must take appropriate actions to avoid recurrence of the detected discrepancies.

The investigator will keep confidential at the site all source documents as well as other documents relevant to the study.

Data management is the responsibility of the investigator.

Any biological materials obtained from the subjects will be identified by subject ID.

11. EVALUATION AND CALCULATION OF VARIABLES

Obtained data will be assessed by statistical analysis using Statview® 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). For details please see the section 12.

Two analysis sets will be defined: the efficacy analysis set and the safety analysis set (please see 12.1.1 and 12.1.2 sections).

11.1 Calculation or derivation of efficacy variable(s)

The full analysis set includes all enrolled subjects. In exceptional cases subjects or observations may be eliminated. For details about calculation of the efficacy variables please see the section 12.1.1.

11.2 Calculation or derivation of safety variable(s)

For details about calculation of the safety variables please see the section 12.1.2.

11.2.1 Other significant adverse events (OAE)

All events meeting the definition of an AE will be collected and reported.

All SAE must be followed up until the outcome of the event is 'resolved'.

11.3 Calculation or derivation of patient reported outcome variables

The continuous endpoints will be defined including all enrolled subjects. Please see the section 12.1.1.

12. STATISTICAL METHODS AND SAMPLE SIZE DETERMINATION

The investigator will be responsible for the statistical analysis and reporting.

The statistical analysis will be performed with a significance level of 5 % (two sides test).

Presentation of results from a statistical analysis will include the estimated mean change from baseline for each investigated parameter and estimated mean treatment differences will be presented with p values.

If necessary, a statistical plan may be written in addition to the protocol, including a more technical and detailed elaboration of the statistical analysis. For details please see the section 12.3

12.1.1 Efficacy analysis set

The efficacy analysis set will include all subjects who fulfill all the following criteria:

- have not violated any inclusion criteria;
- have not fulfilled any exclusion criteria;
- have a non-missing marker of subclinical atherosclerosis measurement at baseline and/or enrollment;
- have a non-missing marker of subclinical atherosclerosis measurement after 8 months of treatment.

Primary endpoint:

The primary endpoint is the change from baseline to 8 months in marker of subclinical atherosclerosis (cIMT). Changes in cIMT from baseline to 8 months measurement will be analyzed.

Secondary endpoint:

The secondary endpoint is the change from baseline to 8 months in atherogenic lipoproteins, markers of oxidative stress and endothelial dysfunction.

For this study missing data are mainly expected to occur due to withdrawal from the trial, discontinuation of trial product and due to use of rescue treatment.

The following continuous endpoints will be defined:

- FPG
- cIMT
- Fasting blood lipids (total cholesterol, LDL- cholesterol, VLDL cholesterol, HDL- cholesterol, triglycerides)
- Atherogenic lipoproteins: 3 IDL subclasses; 7 LDL subclasses; 10 HDL subclasses.

- Oxidative stress parameters (plasma glutathione, serum lipid hydroperoxides, reactive oxygen species)
- Body weight, BMI, WC
- Blood pressure

If the data has been log transformed, the ratio of means will be estimated instead of the mean difference.

12.1.2 Safety analysis set

The safety analysis set will include all subjects receiving at least one dose of the trial product.

All safety endpoints will be summarized and analyzed. Safety endpoints will be analyzed by descriptive statistic only.

The data regarding AE, episodes of hypoglycemia will be displayed, as well as change from baseline to 8 months in lipase and amylase.

12.2 Methods of statistical analyses

Statistical analysis will be performed using Statview® 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Univariate analysis will be performed using paired t-test.

The correlation analysis will be performed using the Spearman rank correlation method in order to analyze the differences between baseline and 8 months and to see whether changes in observing cardio-metabolic risk factors were associated with changes in the other evaluated parameters.

12.2.1 Interim analyses

N/A

12.3 Determination of sample size

The primary objective of the study is to evaluate exenatide as add-on to metformin on glycemic and non-glycemic parameters after 8 months treatment in subjects with T2DM.

The sample size has been determined in order to demonstrate changes from baseline in cIMT and other estimated parameters after 8 months of treatment.

Assumptions for the sample size calculations are as follows:

- The paired t-test;
- The Spearman rank correlation; and/or
- Two sided confidence interval (confidence intervals 95%);
- Power (>85%);
- Ratio of sample size (6 months/baseline);
- Mean or mean difference;
- Standard deviation or variance.

Clinical Study Protocol
Drug Substance Exenatide
Study Number ESR-14-10139
Edition Number 2
Date 01/12/2014

12.4 Data monitoring committee

N/A

13. IMPORTANT MEDICAL PROCEDURES TO BE FOLLOWED BY THE INVESTIGATOR

Important medical events will be considered as an SAE.

13.1 Pregnancy

Urine pregnancy test will be performed at the visit 1 and during the study for women of childbearing potential if a menstrual period is missed or if pregnancy is suspected.

Pregnancy testing will not be required for women who have undergone a hysterectomy or bilateral tubal ligation, or for women above 50 years old, who have been without menses for at least 1 year. This must be documented in the subject's medical record.

14. LIST OF REFERENCES

1. Amylin Pharmaceuticals Inc. BYDUREON® (exenatide extended-release for injectable suspension). [prescribing information]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals Inc.; 2012.
2. BYDUREON 2 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection [summary of product characteristics]. Hampshire, UK: Eli Lilly & Co; 2011.
3. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240-1250.
4. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):431-439.
5. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2234-2243.
6. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4): A 26-week doubleblind study. *Diabetes Care*. 2011;35(2):252-258.
7. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin EndocrinMetab*. 2011;96(5):1301-1310.

8. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381(9861):117-124.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
10. Liraglutide (NN2211) Abbreviated Investigator's Brochure; edition 14. Novo Nordisk A/S. 11-Oct-2012.
11. Exenatide (AC2993) Abbreviated Investigator's Brochure, revision 03. AstraZeneca. 16-Apr-2013.
12. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3082-3089.
13. Egan JM, Cloquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1282-1290.
14. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5991-5997.
15. Cervera A, Wajcberg E, Sriwijitkamol A, et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Phys Endocrin Metab*. 2008;294(5):E846-E852.
16. Amylin Pharmaceuticals Inc. BYETTA® exenatide injection [prescribing information]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals, Inc.; 2011.
17. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2943-2952.
18. Rizzo M. et al. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014, 13:49.
19. Corrado E. et al. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study. *Coron Artery Dis* 2008;19:139-44.
20. Chiquette E, Toth PP, Ramirez G, Cobble M, Chilton R. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:621-9.
21. Riley MGI, Christian BJ, Evans MG, et al. The safety profile of ProLease® hGH, a sustained release formulation. *Toxicologist*. 1997;36(1):272. Abstract 1379.

22. Volzke H, Ludemann J, Mayerle J, Kraft M, John U, Lerch MM. Prevalence and determinants of increased serum lipase levels in a general population. *Pancreas*. 2008;37(4):411-417.
23. Berneis K, Rizzo M, et al. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small, dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. *Eur Heart J* 2010;31:1633-1639.
24. Fendler W, Rizzo M, et al. Less but better: cardioprotective lipid profile of patients with GCK-MODY despite lower HDL cholesterol level. *Acta Diabetol*. 2014 Feb 19. [Epub ahead of print]
25. Salamone et al. Silibinin improves hepatic and myocardial injury in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2012;44:334-42.
26. World Medical association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects. Last amended by the 59th WMA Assembly, Seoul. Oct-2008.
27. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Clinical Practice. 01-May-1996.

