

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



Deliberazione n. 2016

del. 08-11-15

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società QUINTILES srl per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di S 888711 (Lusutrombopag) nel trattamento della trombocitopenia in pazienti affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive elettive (L-PLUS 2) - protocollo n. 1423MO634 - Codice Eudract 2014-004942-91 da svolgersi presso l'U.O.C. di Gastroenterologia e sotto la responsabilità della Prof. A. Craxi

<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 D.P.R.S. n. 211/2014

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 Amministrativo Dott. Roberto Colletti
e del Direttore Sanitario Dott. Luigi Aprea
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



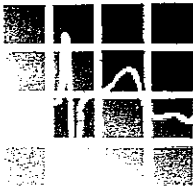
**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. 2016 del 09.11.15

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTO** il Decreto Legislativo 30.12.1992 n. 502 e successive modificazioni e integrazioni operate dai decreti legislativi 7 dicembre 1993 n. 517 e 19 giugno 1999 n. 229.
- VISTO** il Decreto Legislativo 21 dicembre 1999 n. 517 che disciplina i rapporti tra il Servizio Sanitario Nazionale e le Università.
- VISTA** La legge regionale n. 5 del 14.04.2009, recante norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale.
- VISTO** Il Decreto Ministeriale del 12.06.2006 (pubblicato sulla GURI n. 194 del 22 agosto 2006) concernente i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e 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 nella seduta del 13.07.2015 relativamente allo svolgimento dello studio randomizzato di fase 3, in



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



doppio cieco controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di S 888711 (Lusutrombopag) nel trattamento della trombocitopenia in pazienti affetta da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive elettive (L-PLUS 2) - protocollo n. 1423MO634 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Gastroenterologia e sotto la responsabilità della Prof. A. Craxi

PRESO ATTO

della dichiarazione del Prof. A. Craxi attestante la destinazione dei proventi derivanti dalla Società Farmaceutica per lo svolgimento della sperimentazione clinica indicata in premessa;

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

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società QUINTILES srl per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di S 888711 (Lusutrombopag) nel trattamento della trombocitopenia in pazienti affetta da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive elettive (L-PLUS 2) - protocollo n. 1423MO634 - Codice Eudract 2014-004942-91 da svolgersi presso l'U.O.C. di Gastroenterologia e sotto la responsabilità della Prof. A. Craxi

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

- Acquisto attrezzature e/o borse

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

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

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



**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 La 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 08.11.15 e fino al 08.12.15</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

AGREEMENT BETWEEN THE MEDICAL INSTITUTION "AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE" AND QUINTILES S.R.L. AND SHIONOGI LIMITED CONCERNING THE TERMS AND THE CONDITIONS FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL

STUDY CODE AND TITLE A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - 1423M0634 AT THE U.O. Gastroenterologia

Whereas

- with an application dated 16/04/2015, QUINTILES Srl with registered offices and address at Via Roma, 108, 20060 Cassina De' Pecchi (MI) – Fiscal Code and VAT no. 11351910150 requested the relevant authorization to conduct the Phase III Clinical Trial "*A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2)*" Prot. No. 1423M0634 EudraCT Number 2014-004942-91 (hereinafter the "Trial");
- the competent Ethics Committee Palermo 1, issued its favorable opinion for the release of the authorization, pursuant to Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003 and other applicable regulations, in the meeting of 13/07/2015 with minutes no. 7/2015 ;
- the Trial may only commence if the Competent Authority has not communicated any justified objections within the time frames set forth by law;

CONVENZIONE TRA L'AZIENDA "AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE" E QUINTILES S.R.L. E SHIONOGI LIMITED CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

CODICE E NOME DELLO STUDIO: Studio Randomizzato di Fase 3, in Doppio cieco, controllato con Placebo per Valutare la Sicurezza e l'Efficacia di S-888711 (Lusutrombopag) nel Trattamento della Trombocitopenia in Pazienti affetti da Malattia Epatica Cronica Sottoposti a Procedure Invasive Elettive (L-PLUS 2) - 1423M0634 PRESSO L'U.O. Gastroenterologia

Premesso

- che con istanza in data 16/04/2015, QUINTILES Srl con sede legale ed uffici in Via Roma, 108, 20060 Cassina De' Pecchi (MI) – C.F. e P. IVA n°: 11351910150 ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la sperimentazione clinica di Fase III "*Studio Randomizzato di Fase 3, in Doppio cieco, controllato con Placebo per Valutare la Sicurezza e l'Efficacia di S-888711 (Lusutrombopag) nel Trattamento della Trombocitopenia in Pazienti affetti da Malattia Epatica Cronica Sottoposti a Procedure Invasive Elettive (L-PLUS 2)*" Prot. n° 1423M0634 Codice EudraCT 2014-004942-91 (di seguito la "Sperimentazione");
- 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 giugno 2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 13/07/2015 con verbale n. 7/2015;
- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;

- clinical trial involving patients within all facilities of "AO Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" may only be conducted in full compliance with respect for human dignity and fundamental rights as dictated in the "Helsinki Declaration" as amended, with Good Clinical Practices (GCP) issued by the European Commission (as transposed to Italian Law and in accordance with Guidelines issued by such authorities), in enactment of the provisions of the European Council on the protection of human rights and human dignity in the applied biology and medicine established in the Oviedo Convention of 4 April 1997 and, lastly, with the codes of ethics of Italian medical and health professions and with current Regulations on such matters.

BETWEEN

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (hereinafter the "Institution") with registered office in Palermo, Via del Vespro 129, and Tax Code/VAT No. 05841790826, represented by the General Manager Dr. Renato Li Donni.

AND

QUINTILES S.r.l. (a company, pursuant to art. 2497 of c.c., directed and coordinated by Quintiles Limited, a company of the United Kingdom), having a place of business at Via Roma n. 108, Centro Direzionale Cassina Plaza, Edificio F Scala 2, Cassina De' Pecchi, Company Registrar of Milan, registration number and VAT code 11351910150 (hereinafter "Quintiles"), represented by Dr. Silvia Sacchi, in his capacity of CRO (Clinical Research Organization) under the assignment received from Shionogi Limited

AND

- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'AO Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" 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 d'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.

TRA

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (di seguito per brevità "Azienda") con sede in Palermo, Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Direttore Generale Dr. Renato Li Donni.

E

QUINTILES S.r.l. (società soggetta, ai sensi dell'art. 2497 del c.c., alla direzione e al coordinamento di Quintiles Limited, con sede nel Regno Unito), con sede operativa in Cassina De' Pecchi, Via Roma n. 108, Centro Direzionale Cassina Plaza, Edificio F Scala 2, Registro delle Imprese di Milano, n. di iscrizione e Partita I.V.A. 11351910150, (di seguito "Quintiles"), rappresentata dalla Dr.ssa Silvia Sacchi, nella sua qualità di CRO (Clinical Research Organization) in forza dell'incarico ricevuto da Shionogi Limited

E

Shionogi Limited, (di seguito "Promotore")

Shionogi Limited, (hereinafter the "Sponsor")

IT IS HEREBY AGREED AND STIPULATED AS FOLLOWS

Article 1
Recitals

The recitals and attachments shall constitute an integral part of this Agreement.

Article 2
Trial Contact Persons

The Institution appoints Prof. Antonio Craxi, in service at the U.O. Gastroenterologia, as the Responsible of the Trial referenced in the recitals, subject to his/her formal acceptance, in his/her capacity of Principal Investigator.

The technical and scientific contact person for the Trial on behalf of the Sponsor shall be Dr. Yuri Martina Vice President, Clinical Operations, Shionogi Limited, who may appoint a project manager and have contact with the healthcare professionals appointed to plan and conduct the Trial, in accordance with the regulatory provision indicated in the recitals.

The Institution shall accept the monitoring visits that will be performed at U.O. Gastroenterologia by the Sponsor personnel or by third-party company designated by the Sponsor to verify the correct conduct of the Trial.

The Institution furthermore shall accept the inspection visits that will be performed at U.O. Gastroenterologia by Sponsor personnel or by third-party company designated by the Sponsor to verify the correct conduct of the Trial.

Article 3
Start of the Trial and Number of Patients

The Trial shall commence on receipt of all authorisations required under current law and internal regulations.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1
Premesse

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.

Art. 2
Referenti della sperimentazione

L'Azienda nomina quale responsabile della sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Antonio Craxi, in servizio presso l'U.O. Gastroenterologia, in qualità di sperimentatore principale.

Il referente tecnico scientifico della sperimentazione per conto del promotore sarà il Dr. Yuri Martina Vice President, Clinical Operations, Shionogi Limited la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

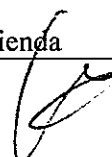
L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'U.O. Gastroenterologia, da parte del personale del promotore o di società terza incaricata dal promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso l'U.O. Gastroenterologia, da parte del personale del promotore o di società terza incaricata dal promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

Art. 3
Inizio sperimentazione e numero pazienti

La sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda



Approximately 3 patients shall be enrolled at the trial site of Institution by April 2016 (estimated date). The maximum number enrolled among all participating centres worldwide shall be 200 patients.

Given that this is a multicenter trial with competitive enrollment, the number of patients per site may vary (upwards or downwards) depending on the enrollment capacity of each site.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the trial site of the Institution shall be subject to prior agreement between the Investigator and the Sponsor. The Investigator shall be responsible for informing the Ethics Committee of the increase. It is hereby understood that an increase in numbers enrolled, performed under the aforementioned terms, shall not require an amendment to this Agreement; The economic terms per patient shall be those agreed in this contract and shall apply to all additional patients.

The Sponsor shall promptly inform the Investigator in writing of the enrollment closure date, either on reaching the total number of enrolments envisaged at international level or on reaching the deadline set for completion of enrolment procedures, and the Investigator shall therefore conduct the Trial only upon those patients already enrolled as at the date of said notification.

The Sponsor shall not be liable for the payment of any fee for patients enrolled by the Investigator, at his/her own initiative, beyond the agreed maximum or from the day after the date of the enrolment termination notice.

Article 4
Obligations of the Parties

4.1 The Sponsor shall:

- a) provide to the Institution, at its own care and expense, through the U.O. Complessa of Pharmacy (pursuant to Art. 20, paragraph 2, Legislative Decree

saranno arruolati circa 3 pazienti entro il Aprile 2016 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 200 pazienti.

Essendo una sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo sperimentatore ed il promotore. Lo sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al comitato etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente convenzione; le condizioni economiche

per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

Art. 4
Obbligazioni delle parti

4.1 Il promotore si impegna:

- a) A fornire a propria cura e spese, all'azienda, tramite l'U.O. Complessa di Farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. n. 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, S-888711 (Lusutrombopag) ed il placebo,

no. 211/03 and subsequent amendments) the investigational medicinal products (IMP and PeIMP as envisaged in the protocol and in accordance with the definition of the Ministerial Decree of 21 December 2007, that is, S-888711 (Lusutrombopag) and Placebo in the quantities and formats required for the conduct of the Trial, packaged and labeled pursuant to descriptions contained in the Protocol and in compliance with the relevant regulations. The drugs must be accompanied by a proper delivery note containing a description of the products, quantity, batch number, expiry date, reference number of the trial protocol, the receiving department and the name of the Trial Responsible.

The U.O. Complessa of Pharmacy of the Institution shall ensure proper storage of the investigational product, adopting all the necessary measures, until it is handed over to the Principal Investigator, who following acceptance of the product, shall be indicated as the consignee. The consignee shall be liable for the keeping and constant updating of the goods in-out register.

The Institution shall use the investigational products supplied by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the Trial, and on conclusion of said Investigation shall return remaining volumes to the Sponsor, which shall be liable for related costs. The U.O. Complessa of Pharmacy of the Institution ensures the appropriate storage of the investigational products by adopting all the necessary measures.

Furthermore, the Sponsor will take back all unused, partially used, or expired trial drugs during the conduct of the trial.

For the purpose of conducting the trial the Sponsor shall also provide, free of charge, the case report forms (if in hard copy) and any other materials required

nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione.

L'U.O. Complessa di Farmacia dell'azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

L'azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal promotore solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residui al termine della sperimentazione stessa, con spesa a carico del promotore. L'U.O. Complessa di Farmacia dell'azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure.

Il promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della sperimentazione.

Per l'esecuzione della sperimentazione il promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

- b) A corrispondere all'azienda quanto segue:
- Oneri fissi per spese di carattere generale

for the trial or howsoever necessary for conducting it.

b) To pay to the Institution as follows:

- Fixed costs for expenses of a general nature: to the extent required by the current regulations at the Institution, adopted with act no. 279 of 24.03.2015 and equal to € 10% of total fee provided for the enrollment of the patients (equal to € 1.642,20).

- To cover the costs originating and/or generated by the trial, for each eligible and assessable patient participating and treated according to the Protocol and for which the relative CRF ("Case Report Form") is delivered, completed and considered valid by the Sponsor, the sums indicated below based on the activities performed (amounts in Euro, VAT excluded). The maximum compensation (or envisioned based on the number of treatment cycles, etc.) per completed and assessable patient will be € 5.474,00 + IVA.

These sums include the costs of any tests and/or procedures explicitly required by the protocol.

Visit	Visit Payment in Euro
Screening Visit	998
Day 1	375
Day 5	426
Day 6	355
Day 7	355
Day 8	350
Day 10	306
Day 12	306
Day 14	635
Day 17	208
Day 21	306
Day 28	306
Day 35	548

nella misura prevista dal regolamento vigente presso l'Azienda, adottato con provvedimento n. 279 del 24.03.2015 e corrispondente al 10% del budget complessivo previsto per l'arruolamento dei pazienti (pari a € 1.642,20). • A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo (oppure ipotizzato in base al numero di cicli di terapia, etc.) a paziente completato e valutabile sarà di € 5.474,00 + IVA .

Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.

Visita	Importo Visita in Euro
Visita di Screening	998
Giorno 1	375
Giorno 5	426
Giorno 6	355
Giorno 7	355
Giorno 8	350
Giorno 10	306
Giorno 12	306
Giorno 14	635
Giorno 17	208
Giorno 21	306
Giorno 28	306
Giorno 35	548
Importo totale a paziente	5.474

Le seguenti procedure verranno rimborsate su base pass-through al ricevimento di fatture,

Total per subject payment	5,474
----------------------------------	--------------

Following procedures will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, as by amounts indicated (Subject number and visit/dates must be included on the invoice):

- **Re-consent, Informed consent performed again with the same patient**
€ 29,00 per procedura.
- **Doppler Ultrasonography**
€ 196,00 per procedure.
- **Doppler Ultrasonography Interpretation and Report**
€ 88,00 per procedure.
- **Additional World Health Organization (WHO) Bleeding Scale**
€ 20,00 per procedure.
- **Sampling for plasma drug concentration - PK sampling- Intensive**
€ 24,00 per procedure.
- **Upper Gastrointestinal Endoscopy with biopsy**
including ancillary cost (biopsy handling, supplies, study coordinator fee, physician fee and overnight facility) € 929,00 per procedure.
- **Computerized axial tomography Scan (CT Scan) (Abdomen)**
€ 566,00 per procedure.
- **Computerized axial tomography Scan (CT Scan) (Abdomen) Interpretation and Report**
€ 166,00 per procedure.
- **Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abdomen** € 1.003,00 per procedure.
Payments will only be processed upon

secondo gli importi indicati (Il numero del Soggetto e la visita / le date devono essere inclusi nella fattura):

- **Ri-consenso, consenso informato eseguito di nuovo con lo stesso paziente**
€ 29,00 per procedura.
- **Ultrasonografia Doppler**
€ 196,00 per procedura.
- **Interpretazione e refertazione Ultrasonografia Doppler**
€ 88,00 per procedura.
- **Ulteriore esecuzione della World Health Organization (WHO) Bleeding Scale**
€ 20,00 per procedura.
- **Raccolta di campioni per analisi concentrazione del farmaco nel plasma - campionamento PK – Intensivo**
€ 24,00 per procedura.
- **Endoscopia gastrointestinale superiore con biopsia**
incluse spese accessorie (preparazione biopsia, forniture quota study coordinator, quota sperimentatore e degenza) € 929,00 per procedura.
- **Tomografia assiale computerizzata (TAC) (addome)**
€ 566,00 per procedura.
- **Interpretazione e Refertazione Tomografia assiale computerizzata (TAC) (addome)**
€ 166,00 per procedura.
- **Risonanza magnetica (RMN) Addome**
€ 1.003,00 per procedura. I pagamenti saranno trattati solo a fronte di approvazione di Quintiles e/o dello Sponsor.
- **Interpretazione e Refertazione risonanza magnetica (RMN) Addome**
€ 200,00 per procedura.

Quintiles and/or Sponsor approval. **Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abdomen Interpretation and Report**
€ 200,00 per procedure.

- **Ultrasound Abdomen**
€ 137,00 per procedure.
- **Ultrasound Abdomen Interpretation and Report**
€ 71,00 per procedure.
- **Urine Pregnancy Test (includes urine collection)**
€ 28,00 per procedure.

Platelet transfusion, where necessary, is considered a standard of care and will be in charge to the Institution.

Reimbursement for screen failures will be at the amount indicated on the screening visit of the attached budget, not to exceed one (1) screen failure(s) paid per four (4) subject(s) randomized.

To be eligible for reimbursement of a screening visit, screening information procedures will need to be documented along with any additional information, which may be requested by Quintiles.

Payment for withdrawal and unscheduled visits will be prorated based on the number of confirmed completed visits/assessments. To be eligible for reimbursement for withdrawal and unscheduled visits, completed CRF pages must be submitted to Quintiles along with any additional information which may be requested by Quintiles to appropriately document the withdrawal and unscheduled visits.

Institution acknowledges that Institution's minimum enrollment goal is three (3) subjects and that Institution will use best efforts to reach the enrollment goal within a reasonable time after commencement of the Study at Institution. If Institution fails to

- **Ecografia Addome**
€ 137,00 per procedura.
- **Interpretazione e Refertazione Ecografia Addome**
€ 71,00 per procedura.
- **Test di gravidanza sulle urine (include raccolta)**
€ 28,00 per procedura.

La trasfusione piastrinica, dove necessaria, è considerata terapia standard e sarà a carico dell'Ente.

Il rimborso per i fallimenti allo screening sarà effettuato nell'importo indicato alla visita di screening del budget allegato, e non dovrà superare un (1) fallimento allo screening pagato per quattro (4) soggetti randomizzati.

Per avere diritto al rimborso di una visita di screening, dovranno essere documentate le procedure di screening dei soggetti unitamente a tutte le ulteriori informazioni che Quintiles potrà richiedere.

Il pagamento per il ritiro e le visite non previste sarà corrisposto proporzionalmente al numero di visite e valutazioni completate confermate. Per avere diritto al rimborso per il ritiro e le visite non previste, le pagine di CRF completate devono essere inviate a Quintiles unitamente a tutte le ulteriori informazioni che Quintiles potrà richiedere per documentare in modo appropriato il ritiro e le visita non previste.

L'Azienda riconosce che l'obiettivo minimo di arruolamento è stimato in 3 soggetti e che l'Azienda stessa farà tutto il possibile per raggiungere tale obiettivo entro un tempo ragionevole dall'inizio dello Studio presso l'Azienda. È inteso che Quintiles potrà riconsiderare l'adeguatezza della partecipazione dell'Azienda allo Studio qualora l'Azienda non ottemperi a questo principio.

Il rimborso in caso di ritiro o recesso anticipato

adhere to this principle Quintiles may reconsider Institution's suitability to continue participation in the Study.

Reimbursement for withdrawal or early termination subjects will be prorated based on the number of confirmed completed visits and/or assessments.

The following additional procedures possibly conducted at Withdrawal and Unscheduled Visits will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoice, up to the amount stated in the table below. Subject numbers and procedure date must be included on the invoice.

Code	Procedures	Cost in Euro
99214	Complete follow-up physical examination which includes vital signs. The cost of the vital signs will not be billed separately for the same visit.	99
99211	Vital signs: Includes pulse, temperature, blood pressure, respiratory rate, weight and height	30
36415	Blood draw – for analysis to be performed at Central Lab	10
99000	Lab handling and/or shipping of specimen(s), simple	14
CON MD	Concomitant medications	17
81025	Pregnancy test (urine)	amount as per internal cost of Institution
93000	Electrocardiogram (ECG)	52
85049	Platelet Count	10
ADEV T	Adverse Event	22
S0650	World Health Organization (WHO) Bleeding Scale	20
	Portal vein thrombosis	amount

dei soggetti sarà corrisposto proporzionalmente al numero di visite e valutazioni completate confermate.

Le seguenti procedure aggiuntive possibilmente effettuate durante il ritiro o una visita non programmata saranno rimborsate su base pass-through al ricevimento di fatture a supporto, fino a concorrenza dell'importo indicato nella tabella sottostante. Il numero dei soggetti e la data della procedura devono essere inclusi nella fattura:

Codice	Procedura	Costo in €
99214	Esame fisico di follow up completo che comprende i segni vitali. Il costo dei segni vitali non sarà fatturato separatamente per la stessa visita.	99
99211	Segni vitali: Include polso, temperatura, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, il peso e l'altezza	30
36415	Prelievo sangue – per analisi da effettuarsi al Laboratorio Centralizzato	10
99000	Allestimento dei Campioni in laboratorio e invio	14
CONM D	Terapie concomitanti	17
81025	Test di gravidanza sulle urine	importo come da tariffario dell'Azienda
93000	Elettrocardiogramma (ECG)	52
85049	Conta piastrinica	10
ADEV T	Evento avverso	22
S0650	World Health Organization (WHO) Bleeding Scale	20
	Valutazione trombosi vena porta	importo come da tariffario dell'Azienda

28

	assessment	as per internal cost of Institution
NP021	Study Coordinator fee	56
NP025	Investigator fee	72
NP033	Administrative/Personnel Costs	30

The amounts are to be considered exclusive of VAT due.

- The Sponsor shall also reimburse the Institution for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not required by the protocol or subsequent amendments to the same, not already covered by the aforementioned compensation, in the event that such activities are essential following a change in the clinical condition of a patient caused by the trial. The reimbursement shall only be made on the condition that such activities and relative costs as per the fee schedule of the Institution have been appropriately communicated, justified and documented in writing to the Sponsor (without prejudice to patient confidentiality).

Quintiles will pay the Payee Quarterly (January, April, July and October) upon receipt of Invoices, on a completed visit per subject basis in accordance with the budget at the present article. All visit payments noted below are inclusive of the include reimbursement for all Trial procedures and associated [Staff or Personnel] time on the Trial, including that of the Investigator and study coordinator:

With the exception of the expenses refund, no fee shall be paid in cases of violation of the eligibility criteria or, in

NP021	Quota Study Coordinator	56
NP025	Quota sperimentatore	72
NP033	Costi amministrativi/di personale	30

Gli importi sono da considerarsi al netto dell'IVA dovuta.

- Il promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

Quintiles effettuerà i pagamenti al Beneficiario con cadenza Trimestrale (nei mesi di gennaio, aprile, luglio e ottobre) previo ricevimento delle Fatture, sulla base delle visite completate per soggetto in conformità al budget indicato al presente articolo. Tutti i compensi per visita sotto riportati sono comprensivi del rimborso per tutte le procedure di Studio ed il tempo dedicato allo Studio dagli associati [Staff o personale], tra cui quello di Sperimentatore e study coordinator:

Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Gli importi di cui al presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato

R

any event, in cases of incorrect or incomplete compliance with the protocol.

The amounts pursuant to this article, shall be paid to the Institution after issuance of a standard invoice by the Institution based on the cost summary report submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:

- Ethics Committee Administrative Secretariat: bioetica@policlinico.pa.it

The Sponsor shall settle the invoice issued by the Institution within 30 days, from the invoice date at month-end, via a bank transfer to the following coordinates:

Payee Name: Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico "P.
Giaccone"
Payee Address: *Via del Vespro 129 –
90127 Palermo*

Bank Name: Banca Nazionale del
Lavoro S.p.A.
IBAN Number:
IT86P010050460000000218030
SWIFT Code: BNLITRR
VAT/Tax Code: 05841790826

There will be no Equipment supplied for this study.

4.2 The Institution and the Investigator shall comply with all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee opinion. Moreover the investigator shall regularly report to the Sponsor and Ethics Committee of the progress of the Trial, reporting any occurrence during the Investigation of adverse events or serious side effects that may be directly or indirectly attributed to administration of the test drug.

Trial-related documentation shall be kept by the Institution where it must be archived for

dal promotore da inviare ai seguenti indirizzi:

– Segreteria amministrativa comitato etico:
bioetica@policlinico.pa.it

Il promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'azienda entro 30 giorni dalla data della fattura a fine mese, mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

Nome del Beneficiario: Azienda
Ospedaliera
Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Indirizzo del Beneficiario: *Via del Vespro
129 – 90127 Palermo*
Nome della Banca: Banca Nazionale del
Lavoro S.p.A.
Codice **IBAN:**
IT86P010050460000000218030
Codice SWIFT: BNLITRR
Partita IVA/Codice Fiscale:
05841790826

Non verrà fornita alcuna Attrezzatura per questo studio.

4.2 L'azienda e lo sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del comitato etico. Lo sperimentatore, inoltre, terrà informato il promotore e il comitato etico sull'andamento della sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in sperimentazione.

La documentazione inerente alla sperimentazione che rimarrà in possesso dell'azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal promotore). Il promotore ha l'obbligo di comunicare all'azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

the period envisaged by current law. (or for a longer period of time if expressly requested by the Sponsor). The Sponsor shall inform the Institution of the required storage period.

Art. 5
Responsibilities Regarding the Processing of Patients' Personal Data

Pursuant to Legislative Decree no. 196/2003 "Personal Data Protection Code," as well as the Data Protection Authority Resolution (Res. no. 52 of 24 July 2008), the Institution and the Sponsor are, each within the scope of their own responsibility, independent controllers of the data processing operations with regard to the conduct of the trial subject to this agreement.

The Data processor appointed by the Institution is the Trial Responsible or Investigator named in the article 2 reported above. The Trial Responsible must obtain the required written informed consent from the patient prior to the start of the trial, which must also be given pursuant to Italian Legislative Decree no. 196/03. The Institution will be responsible for archiving of this document.

Article 6
Personal Data of the Parties

The parties acknowledge that Decree Law no. 201 of 06 December 2011, converted with amendments, from Law no. 214 of 22 December 2011, to Art. 40, changes the definitions of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that data of "legal persons, entities, and associations" is not personal data and these must not be considered as "interested parties" for the purposes of applying the code.

Article 7
Confidentiality, Policy on Data Publication, Ownership of Data and Results

Art. 5

Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della deliberazione del garante (del. n. 52 del 24 luglio 2008) l'azienda e il promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente convenzione.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'azienda è titolare è il responsabile della sperimentazione o sperimentatore di cui al precedente art. 2. Il responsabile della sperimentazione, prima di iniziare la sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.Lgs. n. 196/03. L'azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.

Art. 6

Dati personali delle parti

Le parti prendono atto che il decreto legge n. 201 del 6 dicembre 2011 convertito con modificazioni, dalla legge 22 dicembre 2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del codice.

Art. 7

Segretezza, politica di pubblicazione dei dati, proprietà dei dati e dei risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'azienda, anche ai sensi degli artt 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con D.M. 15 luglio 1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione e a non

Subject to the provisions of this Article 7, the Institution, pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of the GCP implemented with Ministerial Decree of 15 July 1997, shall agree to keep all data, news and information provided by the Sponsor for the conduct of the Trial as confidential and not to disclose them to anyone whatsoever, unless with the written consent of the Sponsor, furthermore agreeing not to use the same for any other purpose outside the one of the trial.

The Institution furthermore shall agree to extend this obligation to the Investigators and to any other person who should come to be aware of such data, news and information, for any reason.

Subject to the above, the disclosure of the information is authorized:

- to the Ethics Committee members;
- to the Regulatory Authorities;
- if the information shall be disclosed to the public pursuant to a mandatory regulatory provision or by order of a public authority, provided that the Institution informs the Sponsor of this fact in a timely manner.
- if the information is disclosed to the public by the Sponsor.

Since the ultimate goal of the trial is to increase the understanding of the disease, the investigational active ingredient, as well as the risk-benefit ratio for the patient, the Parties agree to the need to ensure the widest distribution and dissemination of the results in a consistent and responsible manner.

The Sponsor, pursuant to the Ministry of Health circular no. 6 of 02 September 2002, shall make public the results of the trial in a timely manner, as soon as they are available from all the sites that participated in the trial and no later than 12 months following its conclusion, by using the specific section of the Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni [National Clinical Trials Database].

Pursuant to Art. 5, paragraph 3. c) of the Decree of 12 May 2006, the investigator shall

rivelerle a chicchessia, se non previo consenso scritto del promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla sperimentazione.

L'azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- ai componenti del comitato etico;
- alle autorità regolatorie;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'azienda ne dia tempestivamente comunicazione al promotore.
- qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del promotore.

Poiché il fine ultimo della sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.

Il promotore, anche ai sensi della circolare del Ministero della salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni.

Allo sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del promotore, diversi da quelli contenuti nel

be granted the right of diffusion and publication of the results and, in compliance with current provisions on the confidentiality of sensitive data and patent protection, there shall be no obstacles to diffusion or publication by the Sponsor, other than those contained in the protocol accepted and signed by the investigator.

Since the trial is being conducted at several sites internationally, according to scientific standards the publication of the results obtained at a single trial site may not occur prior to the first multicenter publication, so that all data from all participating sites will be received, processed, and analyzed.

If such a publication does not occur within twelve months of the global end of the trial, the investigator may present or publish the results obtained at the Institution, after receiving the consent of the Sponsor; this consent may not be denied without justified reasons.

At this purpose, prior to any publication or disclosure of the results, the investigator must provide the Sponsor with a draft of the publication and/or presentation within 60 days of submission of the publication and/or presentation (regardless of whether it relates to a conference event or written articles).

Within 45 days of receipt of the final proposed manuscript, the Sponsor shall be entitled to request a delay in publication or dissemination if, upon review of the final manuscript, it should find elements that are subject to patent protection.

Rights to the trial results will be the exclusive property of the Sponsor who acquires all relative property and economic use rights with payment of the amount indicated under Article 4.

For purposes hereof, the term "Inventions" means all inventions, discoveries and developments conceived, first reduced to practice or otherwise discovered or developed by a Party or Sponsor or any of such entity's personnel in performance of the

protocollo accettato e sottoscritto dallo sperimentatore.

Poiché la sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo centro sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti.

Se tale pubblicazione non avviene entro dodici mesi dalla chiusura completa della sperimentazione, lo sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'azienda, previo consenso del promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.

A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo sperimentatore dovrà fornire al promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

Il promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.

La titolarità dei diritti sui risultati della sperimentazione spetta in via esclusiva al promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4.

Ai fini della presente Convenzione, il termine "Invenzioni" indica tutte le invenzioni, le scoperte e gli sviluppi concepiti, messi in pratica per la prima volta o altrimenti scoperti o sviluppati da una delle Parti contraenti o dallo Sponsor oppure dal personale di uno di questi enti durante lo svolgimento dello Studio. Lo Sponsor sarà proprietario di tutte le Invenzioni che saranno concepite, messe in pratica per la prima volta o altrimenti scoperte o sviluppate

Study. Sponsor shall own all Inventions that are conceived, first reduced to practice or otherwise discovered or developed by the Institution, the Investigator or any of their personnel in performance of the Trial.

Institution shall, and Institution shall cause its personnel including Investigator to, disclose all Inventions promptly and fully to Sponsor in writing, and Institution on behalf of itself and Institution's personnel including Investigator, hereby assigns to Sponsor all of their rights, title and interest in and to Inventions, including all patents, copyrights and other intellectual property rights therein and all rights of action and claims for damages and benefits arising due to past and present infringement of said rights. Institution shall cooperate and assist Sponsor by executing, and causing Institution's personnel including Investigator to execute, all documents reasonably necessary for Sponsor to secure and maintain Sponsor's ownership rights in Inventions.

Institution and Investigator shall cooperate, at Sponsor's request and expense, with Sponsor's preparation, filing, prosecution, and maintenance of all patent applications and patents for Inventions.

Article 8

Insurance Coverage

It is acknowledged that the Sponsor, in compliance with current laws, has taken out a suitable civil liability insurance policy, covering death and all temporary and/or permanent disabilities in the state of health of patients involved in the trial, or any other personal injury that can be attributed to the civil liability of all subjects participating in the trial.

The Sponsor has taken out with the Chubb Insurance Company of Europe SE insurance

esclusivamente da parte dell'Istituto, dello Sperimentatore o di un membro del loro personale risultanti dalla conduzione dello Studio.

L'Azienda si impegna in prima persona, e farà in modo che i membri del proprio personale facciano altrettanto, a divulgare per iscritto tutte le Invenzioni tempestivamente e in maniera esaustiva allo Sponsor, e l'Istituto, a nome e per conto proprio e del personale facente capo ad esso, cede con la presente Convenzione allo Sponsor tutti i diritti, i titoli di proprietà e gli interessi relativi alle Invenzioni, inclusi tutti i brevetti, i copyright e gli altri diritti di proprietà intellettuale ad esse relativi e tutti i diritti all'azione giudiziaria e alle richieste di risarcimento e i benefici che possano scaturire da violazioni passate e presenti di detti diritti. L'Azienda si impegna a collaborare con lo Sponsor e ad assisterlo perfezionando, e facendo sì che il proprio personale perfezioni tutti i documenti ragionevolmente necessari affinché allo Sponsor siano garantiti nel tempo i diritti di proprietà relativi alle Invenzioni.

L'Azienda si impegna a collaborare, dietro richiesta dello Sponsor e a spese di quest'ultimo, alla preparazione, presentazione, prosecuzione e mantenimento di tutte le domande di brevetto e dei brevetti per le Invenzioni.

Art. 8

Copertura assicurativa

Si dà atto che il promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla sperimentazione.

Il promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa Chubb Insurance Company of Europe SE una polizza di assicurazione responsabilità civile sperimentazioni cliniche in Italia n. 99498442.

Art. 9

company a Civil Liability Insurance Policy for Clinical Trials in Italy no. 99498442.

Article 9
Effective date of the Contract

The Parties agree that this Agreement will take effect from the date it was last signed, and will remain in effect until the formal closure of the trial site at the Institution.

Article 10
Termination - Early Cancellation

Each of the Parties to this agreement is entitled to terminate the Agreement at any time by giving 30 days' advance written notice. Such advance notice shall be sent by registered mail with return receipt and shall take effect when received by the other Party.

Each of the Parties to this Agreement is also entitled to immediately cancel the trial for serious and documented breaches by the other Party and at any time in the event that there is a valid and documentable reason to believe that the continuation of the trial could represent an unacceptable risk for the patients involved. In this case, the investigator and/or the Institution shall close all activities not already completed, acting to ensure the maximum protection of patients.

In the event of early cancellation of the trial, the Sponsor will reimburse the Institution for expenses and payments effectively accrued up until that time.

Article 11
Registration and Stamps

This agreement is subject to registration only if used. Stamps are to be charged to the Sponsor.

Decorrenza del contratto

Le parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del centro sperimentale presso l'Azienda.

Art. 10
Recesso - Interruzione anticipata

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo sperimentatore e/o l'azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Al verificarsi dell'interruzione anticipata della sperimentazione, il promotore corrisponderà all'azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Art. 11
Registrazione e bolli

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del promotore.

Art. 12
Foro competente e normativa applicabile

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante

17

Article 12
Jurisdiction and Applicable Laws

Italian law shall apply to this Agreement.

For any dispute arising from the application and interpretation of this Agreement, the Court of Palermo, shall have exclusive jurisdiction, with the express exclusion of any other general or optional Court.

Article 13
Amendments and Addenda

Any amendments to this Agreement shall only be made, conditional to agreement between the Parties, by drafting adequate written amendments.

The Parties mutually acknowledge that the contract has been negotiated in any part thereof and as such the provisions pursuant to Articles. 1341 and 1342 of the Civil Code shall not apply.

Article 14
Prevention of Corruption, Observance of Laws and Obligations of the Parties

The Sponsor and the Institution shall agree that the provisions pursuant to this Agreement do not constitute, nor can they constitute, an incentive or payment for any intent - past, present, or future - to prescribe, manage, advise, purchase, pay for, reimburse, authorize, approve, or provide any product or service sold or provided by the Sponsor.

The Institution shall recognize that any support and/or payment from the Sponsor is and shall remain independent of any decision of the Institution regarding the choice of medicinal products by physicians and/or pharmacists working for and within the Institution.

The Parties shall agree that they will not pay nor will they promise to pay and/or authorize the payment, directly or indirectly, of any amount, nor will they give or promise to give

dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Art. 13
Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 14
Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi ed obblighi delle parti

Il promotore e l'azienda concordano che le previsioni di cui al presente contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal promotore.

L'azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'azienda.

Le parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un

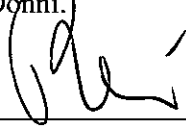
17

or to authorize the donation of objects of value, to any public official, physician, or person associated with a healthcare organization, in order to obtain or maintain business activities or to secure an improper advantage for the Sponsor.

The Institution shall declare and warrant that it will comply with applicable Italian anti-corruption regulations.

Read, approved and signed.

Palermo, _____
For Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
The General Manager
Dr. Renato Li Donni



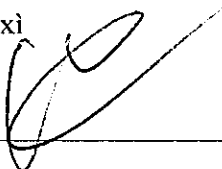
Cassina dè Pecchi, 21/10/2015
For Quintiles S.r.l.
A Proxy
Dr. Silvia Sacchi



London, 15^o October 2015
For- SHIONOGI LIMITED
Dr. JAMES SHIONOGI Limited
J. N. Li 33 Kingsway, London
WC2B 6UF, UK
T: +44 (0) 20 3053 4200
Reg. in England and Wales 07945432

For-Acceptance

Palermo, _____
The Investigator
Prof. Antonio Craxi

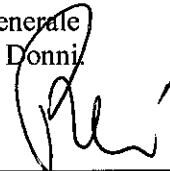


vantaggio improprio per il promotore.

L'azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

Letto, approvato e sottoscritto.

Palermo, _____
Per A.O. Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Il Direttore Generale
Dr. Renato Li Donni



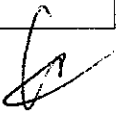
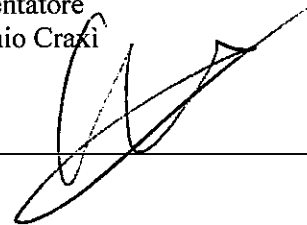
Cassina dè Pecchi, 21/10/2015
Per Quintiles S.r.l.
Un Procuratore
Dr.ssa Silvia Sacchi



London, 15^o October 2015
Per SHIONOGI LIMITED
JAMES SHIONOGI Limited
J. N. Li 33 Kingsway, London
WC2B 6UF, UK
T: +44 (0) 20 3053 4200
Reg. in England and Wales 07945432

Per accettazione

Palermo, _____
Lo Sperimentatore
Prof. Antonio Craxi



162

--	--

