

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



Deliberazione n. **1132**

del. **20-12-2016**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società GILEAD SCIENCES EUROPE Ltd per lo svolgimento di uno studio dal titolo: - GS - EU - 174-1846 "Multicenter non interventional, retrospective, matched cohort study of patients monoinfected with chronic Hepatitis B and with moderate or severe renal impairment treated with viread® or Baraclude® - responsabile Prof. Vito Di Marco -

<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

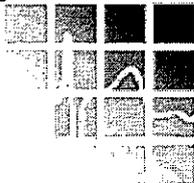
Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

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

Gabriella Douzell



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



Delibera n. 1132 del 18.01. 20-12-2016

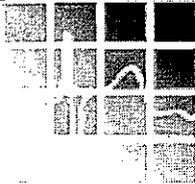
IL DIRETTORE GENERALE

- 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 16.11.2016 relativamente allo svolgimento dello studio dal titolo: GS - EU - 174-1846 "Multicenter non interventional, retrospective, matched cohort study of patients monoinfected with chronic Hepatitis B and with moderate or severe renal impairment treated with viread® or Baraclude® - responsabile Prof. Vito Di Marco -

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



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



Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società GILEAD SCIENCES EUROPE Ltd per lo svolgimento di uno studio dal titolo: - GS - EU - 174-1846 "Multicenter non interventional, retrospective, matched cohort study of patients monoinfected. with chronic Hepatitis B and with moderate or severe renal impairment treated with viread® or Baraclude® - responsabile Prof. Vito Di Marco -

Il Prof. Di Marco Vito ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

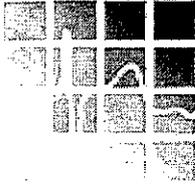
- Acquisto attrezzature
- Borse di studio

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

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

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

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



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante
Gabriella Douzell

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 <i>20-12-2016</i> e fino al <i>18-01-2017</i></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:

<p style="text-align: center;">CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" E GILEAD SCIENCES EUROPE LTD. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA GS-EU-174-1846 "Multicenter, Non-Interventional, Retrospective, Matched Cohort Study of Patients Monoinfected with Chronic Hepatitis B and with Moderate or Severe Renal Impairment Treated with Viread® or Baraclude®" PRESSO LA U.O. GASTROENTEROLOGIA - Di. Bi. Mi. S.</p>	<p style="text-align: center;">AGREEMENT BETWEEN AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" AND GILEAD SCIENCES EUROPE LTD. ON THE TERMS AND CONDITIONS FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL GS-EU-174-1846 "Multicenter, Non-Interventional, Retrospective, Matched Cohort Study of Patients Monoinfected with Chronic Hepatitis B and with Moderate or Severe Renal Impairment Treated with Viread® or Baraclude®" AT THE U.O. GASTROENTEROLOGIA - Di. Bi. Mi. S.</p>
<p style="text-align: center;">Premesso</p>	<p style="text-align: center;">Whereas</p>
<p>- Che con istanza in data 02 Dicembre 2016, Gilead Sciences Europe Ltd., con sede legale ed uffici in South Building, 2 Roundwood Avenue, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1AF, United Kingdom, ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica "Multicenter, Non-Interventional, Retrospective, Matched Cohort Study of Patients Monoinfected with Chronic Hepatitis B and with Moderate or Severe Renal Impairment Treated with Viread® or Baraclude®", Prot. GS-EU-174-1846, numero di registrazione EU PAS ENCEPP/SDPP/12897 (di seguito la "Sperimentazione");</p>	<p>- in an application dated 02 December 2016, Gilead Sciences Europe Ltd., with registered and business offices at South Building, 2 Roundwood Avenue, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1AF, United Kingdom, requested the relevant authorization to conduct the Clinical Trial "Multicenter, Non-Interventional, Retrospective, Matched Cohort Study of Patients Monoinfected with Chronic Hepatitis B and with Moderate or Severe Renal Impairment Treated with Viread® or Baraclude®", Prot. GS-EU-174-1846, EU PAS Register No. ENCEPP/SDPP/12897 (hereinafter the "Trial");</p>
<p>- 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 16 Novembre 2016 con verbale n. 10/2016;</p>	<p>- the competent ethics committee Palermo 1 has issued a favorable opinion for the issuance of the authorization, in accordance with D.lgs [Legislative Decree] No. 211 of 24 June 2003 and other applicable regulations in the field, at the meeting of 16 November 2016 with minutes No. 10/2016;</p>
<p>- Che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;</p>	<p>- the Trial can only be started up if the competent authority has not raised reasoned objections within the legal time limits;</p>
<p>- Che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda Ospedaliera 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 "Buona Pratica di Farmacovigilanza" (GVP)</p>	<p>- the clinical trial involving patients within all areas of the Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" facilities can only be conducted in full respect of human dignity and fundamental rights as set out within the "Helsinki Treaty" [sic: Declaration of Helsinki] as adopted by FDA, and any subsequent amendments, the guidelines of "Good Pharmacovigilance Practice" (GVP)</p>

GS-EU-174-1846, PI Di Marco

01 November 2016

Sigla Aziendale

Pagina 1 di 24

Sigla Promotore

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.	guidelines issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in line with the Guidelines issued by these same organizations), in implementation of what is also set out by the Council of Europe Convention for the protection of human rights and the protection of human dignity in the application of biology and medicine executed in Oviedo on 04 April 1997 and, finally, as per the contents of the Italian medical code of conduct for health professions and the applicable Regulations in the field.
- Che Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. con sede legale in Via Borgogna, 8 - 20122 Milano (Italia) (di seguito "CRO"), è stata incaricata dal Promotore come CRO del Promotore per questa Sperimentazione, rappresentata dal Dr. Ferdinando Viganò, autorizzato alla firma della presente Convenzione.	- Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. with registered office in Via Borgogna, 8 20122 Milan (Italy) (hereinafter "CRO"), has been appointed by Sponsor as Sponsor's CRO for this Trial, represented by Dr. Ferdinando Viganò, authorized to sign this Agreement.
TRA	BETWEEN
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	The Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (hereinafter abbreviated as "Institution") with registered office at Palermo, Via del Vespro, 129, with Tax ID Code and VAT no. 05841790826, represented by General Director, Dr Renato Li Donni
E	AND
Gilead Sciences Europe Ltd. (di seguito per brevità "Promotore" con sede legale in South Building, 2 Roundwood Avenue, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1AF, United Kingdom	Gilead Sciences Europe Ltd. (hereinafter abbreviated as "Sponsor") with registered office at South Building, 2 Roundwood Avenue, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1AF, United Kingdom
di seguito individualmente la "Parte" ed insieme le "Parti"	hereinafter individually the "Party" and together the "Parties"
SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE	IT IS HEREBY AGREED AND STIPULATES AS FOLLOWS
Art. 1 - Premesse	Art. 1 Recitals
Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione (di seguito la "Convenzione").	The recitals and any annexes constitute an integral part of this agreement (hereinafter the "Agreement").
Art. 2 - Referenti della Sperimentazione	Art. 2 Recitals
L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Vito Di Marco, in servizio presso la A.O.U.P. P. Giaccone	The Institution appoints as the Trial manager referenced in the introduction, subject to formal acceptance, Prof. Vito Di Marco, in service at A.O.U.P. P. Giaccone - U.O. Gastroenterologia

GS-EU-174-1846, PI Di Marco

01 November 2016

Sigla Aziendale

Pagina 2 di 24

Sigla Promotore

- U.O. Gastroenterologia Di. Bi. Mi. S. in qualità di sperimentatore principale (lo "Sperimentatore").	Di. Bi. Mi. S., in the capacity as principal investigator (the "Investigator").
Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà il Dr. Chloe Phulpin 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.	The technical and scientific contact person for the Trial on behalf of the Sponsor will be Dr. Chloe Phulpin who may appoint a project manager and establish contact with the healthcare professionals appointed to plan and conduct the Trial, in accordance with the laws cited in the recitals.
L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la A.O.U.P. P. Giaccone - U.O. Gastroenterologia Di. Bi. Mi. S., da parte del personale del Promotore, o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.	The Institution accepts the monitoring visits that will be performed at the A.O.U.P. P. Giaccone - U.O. Gastroenterologia Di. Bi. Mi. S., by the staff of the Sponsor or a third-party company designated by the Sponsor for the purposes of verifying the correct progress of the Trial.
L'Azienda/Sperimentatore forniranno accesso al Promotore o ai suoi rappresentanti a fini di audit/monitoraggio della Sperimentazione in ogni struttura in cui le procedure saranno condotte o i documenti conservati e consentiranno ispezioni delle strutture da parte di agenzie regolatorie, straniere o nazionali. L'Azienda/Sperimentatore avvertiranno immediatamente il Promotore a seguito della ricezione di una notifica in merito a qualsiasi imminente ispezione o altra azione correlata alla Sperimentazione da parte di una autorità governativa o di regolamentazione, consegneranno tempestivamente al Promotore una copia di tutta la documentazione relativa allo Studio ricevuta da o inviata a qualsiasi autorità di regolamentazione e forniranno accesso al Promotore o ai suoi rappresentanti a tali ispezioni o altre azioni correlate alla Sperimentazione da parte di una autorità governativa o di regolamentazione.	The Institution/Investigator shall provide access to Sponsor or its representatives to audit/monitor the Trial within any facility where procedures are being conducted or records are stored and allow inspection by regulatory agencies, foreign or domestic, of the facility. The Institution/Investigator will immediately notify Sponsor upon receiving notice of any impending inspection or other action related to the Trial by any governmental or regulatory authority. The Institution/Investigator will promptly provide Sponsor with a copy of all documentation relating to the Trial received from or sent to any regulatory authority and shall provide access to Sponsor or its representatives to such inspection or other action related to the Trial by any governmental or regulatory authority.
Art. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti	Art. 3 Start of Trial and number of patients
La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.	The Trial will start after all necessary authorizations pursuant to current law and internal regulations have been obtained.
Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 5 pazienti entro Marzo 2017 (data stimata). Il numero complessivo	Approximately 5 patients will be enrolled at the Institution's trial site by March 2017. (estimated date). There will be a total maximum number of



massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 200 pazienti.	patients among all the sites participating throughout the world of No. 200 patients.
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.	The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Institution's trial site must be agreed upon in advance between the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying the ethics committee of the increase. It remains understood that an increase in subjects according to the above-mentioned conditions does not require the formalization of a supplement to this agreement; the financial conditions per patient agreed therein shall apply to all additional patients.
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 di interruzione dell'arruolamento.	The Sponsor shall promptly notify the Investigator in writing of the date that enrolment is closed, either because the total number of patients required internationally has been reached or because the required deadlines have lapsed, and the Investigator will thus be required to conduct the Trial only on the patients already enrolled at the date of said notice of enrolment termination.
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 dell'arruolamento.	The Sponsor shall have no liability and shall pay no compensation for patients enrolled by the Investigator, of his/her own initiative, beyond the maximum number agreed or at a date following the notice of enrolment termination.
Art. 4 - <u>Obbligazioni delle parti</u>	Art. 4 <u>Obligations of the parties</u>
4.1 Il Promotore si impegna:	4.1 The Sponsor undertakes:
a) 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.	a) to provide the case report forms (if in hard copy) free of charge, as well as any other material required for the Trial or otherwise required for its conduct.
b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:	b) to pay the Institution the following amounts:
- Oneri fissi per spese di carattere generale: 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.	- Fixed charges for general expenses: to the extent established by current regulations at the Institution, adopted with decision no. 279 of 24 March 2015 and corresponding to the 10% of the total budget for the enrollment of the patients.

<p>- 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 nell'Allegato A, in base alle attività svolte (importi in euro, corrispettivi fuori campo IVA, ai sensi dell'art. 7 DPR 633/72 per fatture intestate a Società extra-CEE).</p>	<p>- To cover the costs arising from and/or generated by the Trial, for each eligible and evaluable patient who is included and treated according to the Protocol and for whom the related CRF ("Case Report Form") will be delivered, that is completed and considered valid by the Sponsor, the amounts indicated in Annex A, based on the activities carried out (amounts are in Euro, payments are not subject to VAT, as per art. 7 of It. Pres. Decree (DPR) 633/72 for invoices made out to non-EEC Companies).</p>
<p>- 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 dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi:</p>	<p>- There will be no payment, with the exception of the payment for expenses, for breach of the inclusion criteria and for improper or incomplete observance of the Protocol. The amounts set forth in this Article will be paid to the Institution upon issuance of a correct invoice by the Institution based on the cost summary submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:</p>
<p>Segreteria amministrativa Comitato Etico</p>	<p>Ethics Committee administrative office</p>
<p>Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 45 giorni mediante bonifico bancario;</p>	<p>The Sponsor undertakes to settle the invoice issued by the Institution within 45 days, via a bank transfer.</p>
<p>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.</p>	<p>4.2 The Institution and the Investigator agree to comply with all the instructions, guidelines and recommendations specified in the ethics committee opinion. In addition, the Investigator will keep the Sponsor and the ethics committee informed of the progress of the Trial and will be responsible for notifying them of any serious adverse events or side effects, directly or indirectly connected to the Trial.</p>
<p>L'Azienda preparerà e manterrà documentazione completa ed accurata relativa all'esecuzione della Sperimentazione. La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata in conformità alle ICH-GCP per il periodo previsto dalla normativa vigente. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda se il Promotore non richiede più tale conservazione. L'Azienda notificherà preventivamente per iscritto a Gilead la distruzione di qualsiasi documento correlato alla</p>	<p>Institution will prepare and maintain complete and accurate records relating to performance of the Trial. The documentation related to the Trial that remains at the Institution shall be retained in accordance with ICH-GCP, for the time period required by current regulations. The Sponsor shall be responsible for notifying the Institution if Sponsor no longer requires such retention. Institution will notify Sponsor in writing prior to destruction of any Trial-related records and, if</p>

<p>Sperimentazione e, se richiesto da Gilead stessa, trasferirà tali documenti a quest'ultima a spese della stessa.</p>	<p>requested by Sponsor, shall transfer such records to Sponsor at Sponsor's expense.</p>
<p>4.3 <u>Segnalazioni sulla sicurezza</u>. L'Azienda e lo Sperimentatore segnaleranno tutti gli eventi avversi gravi fatali, gli eventi avversi gravi e non-gravi renali, le reazioni avverse gravi e non-gravi al farmaco e tutte le Situazioni particolari (definite di seguito) e altri problemi di sicurezza, come specificato nel Protocollo, in conformità all'Allegato B alla Convenzione e in conformità alle leggi, regole e normative in vigore, comprese, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, l'ICH-E2A e la Direttiva 2001/20/CE dell'Unione europea. Per evitare qualsiasi dubbio, sia lo Sperimentatore sia l'Ente forniranno ragionevole assistenza al Promotore per consentire al Promotore di conformarsi a tutti i requisiti applicabili. Per "Situazioni particolari" si intendono: a) segnalazioni di gravidanza; b) segnalazioni di errore, abuso, uso improprio o sovradosaggio di farmaci; c) segnalazioni di mancanza di efficacia; d) segnalazioni di reazioni avverse in lattanti a seguito di esposizione al latte materno; e) segnalazioni di reazioni avverse associate a reclami relativi a un prodotto; e f) segnalazioni derivanti da esposizione professionale.</p>	<p>4.3 <u>Safety Reporting</u>. Institution and Investigator will report all fatal serious adverse events, all renal serious and non-serious adverse events, all serious and non-serious adverse drug reactions, and all Special Situation Reports (defined below), and other safety concerns as specified in the Protocol, in accordance with Exhibit B of this Agreement and in accordance with applicable laws, rules and regulations, including, but not limited to ICH-E2A and the European Union Directive 2001/20/EC. For the avoidance of doubt, each of the Investigator and the Institution will provide all reasonable assistance to the Sponsor to allow the Sponsor to comply with all applicable requirements. "Special Situation Reports" means: a) pregnancy reports; b) reports of medication error, abuse, misuse, or overdose; c) lack of effect reports, d) reports of adverse reactions in infants following exposure from breastfeeding; e) reports of adverse reactions associated with product complaints; and f) reports arising from occupational exposure.</p>
<p>Art. 5 - <u>Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</u></p>	<p>Art. 5 <u>Responsibility for the processing of patients' personal data</u></p>
<p>Le Parti concordano di aderire ai rispettivi obblighi ai sensi della Direttiva 95/46/CE e della legislazione nazionale applicabile ("Legge sulla privacy dei dati") cui sono soggette. L'Azienda e lo Sperimentatore non comunicheranno al Promotore i dati personali (come stabilito dalla Direttiva 95/46/CE o con termini equivalenti da altre leggi applicabili) salvo nei casi richiesti per rispettare i requisiti del Protocollo o ai fini delle segnalazioni relative alla sicurezza del farmaco.</p>	<p>The Parties agree that each will comply with their respective obligations as required under Directive 95/46/EC and national implementing legislation ("Data Privacy Legislation") to which they are subject. Personal data (as defined in Directive 95/46/EC or equivalent terms in other applicable laws) shall not be disclosed to Sponsor by the Institution or the Investigator save where this is required to satisfy the requirements of the Protocol or for the purpose of drug safety reporting.</p>
<p>Salvo nel caso in cui la Sperimentazione si svolga ai sensi di una rinuncia al consenso informato del paziente che è stata approvata, l'Azienda garantirà che lo Sperimentatore ottenga il consenso di ogni paziente, e che tutto il personale che partecipa alla Sperimentazione ("Partecipanti del Centro sperimentale") fornisca altresì il proprio consenso relativamente</p>	<p>Unless the Trial is being conducted under an approved waiver of patient informed consent, the Institution will ensure that the Investigator obtains the consent of each patient, and all personnel participating in the Trial ("Trial Site Team Participants") provide their own consent with regard to their own personal data, to the use, processing, holding and transfer of their</p>

ai dati personali, a relativo uso, trattamento, conservazione e trasferimento all'interno dello Spazio economico europeo (SEE) e alle nazioni fuori dal suddetto spazio in cui il livello di tutela dei dati potrebbe essere diverso da quello del proprio paese, ai fini dello svolgimento della presente Sperimentazione.	data inside the European Economic Area (EEA) and to countries outside the EEA that may not have the same level of data protection as their own country, for the purpose of conducting the Trial.
Per tutti i dati personali ricevuti dai pazienti che partecipano alla sperimentazione o dai Partecipanti del Centro sperimentale, il Promotore sarà il responsabile del trattamento dei dati nei casi in cui la Sperimentazione si svolga nello Spazio Economico Europeo. Lo Sperimentatore e i Partecipanti del Centro sperimentale avranno il diritto di accedere ai propri dati personali e di modificarli. Per esercitare tale diritto, le richieste dovranno essere inviate al Promotore e alla CRO.	For any personal data received from either patients participating in the Trial, or the Trial Site Team Participants, the Sponsor will be the data controller where the Trial is within the EEA. The Investigator and Trial Site Team Participants have the right to access and correct their personal data. In order to exercise this right, the requests should be addressed to the Sponsor and CRO.
<u>Art. 6 – Segretezza, Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati</u>	<u>Art. 6 Confidentiality, data publication policy, ownership of data and results</u>
Salvo quanto disposto dal presente articolo 6, l'Azienda, anche ai sensi delle GVP recepite con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione o che siano generate, scoperte o ottenute da qualsiasi delle parti come risultato della Sperimentazione (che non siano le cartelle cliniche dei pazienti), inclusi i risultati della Sperimentazione, le invenzioni della Sperimentazione e le informazioni ad essi correlati ("Informazioni Riservate") e a non rivelarle 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. Tali Informazioni riservate appartengono al Promotore; questo obbligo sarà in vigore per un periodo di 7 anni dopo il completamento della Sperimentazione.	Notwithstanding the provisions of article 6, the Institution, also pursuant to the GVP implemented by the D.M. of 15 July 1997, undertakes to maintain the confidentiality of all the data, news, and information provided by the Sponsor for the conduct of the Trial or that is generated, discovered, or obtained by any party as a result of the Trial (other than patient medical records), including the results of the Trial, Trial inventions and information related thereto ("Confidential Information") and not to disclose these to anyone without the prior written consent of the Sponsor, also undertaking not to use the same for purposes other than those pertaining to the Trial. Such Confidential information belong to the Sponsor; this obligation will be in force for a period of seven (7) years after the completion of the Trial.
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 Informazioni Riservate.	Furthermore, the Institution undertakes to extend this obligation to the investigators and any other person who, for any reason, may become aware of such Confidential Information
Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle Informazioni Riservate:	Without prejudice to the above, the disclosure of Confidential Information is authorized:
- Ai componenti del Comitato Etico;	- to members of the ethics committee;

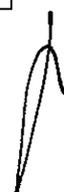
- Alle Autorità Regolarie;	- to the regulatory authorities;
- Qualora le Informazioni Riservate debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda riceva un previo permesso scritto dal Promotore;	- if the Confidential Information must be made public in line with an imperative regulatory provision or by order of a public authority, as long as the Institution receives written permission from the Sponsor in advance.
- Qualora le Informazioni Riservate siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore.	- if the Confidential Information is placed in the public domain by the Sponsor.
L'Azienda sarà ritenuta responsabile nei confronti del Promotore per ogni violazione degli obblighi di riservatezza e del divieto di utilizzo da parte dello Sperimentatore e dei Partecipanti del Centro sperimentale.	Institution shall be liable to the Sponsor for any breach of such confidentiality and non-use obligations by the Investigator or any Trial Site Team Participants.
Tutte le Schede Raccolta Dati (CRF), le informazioni sulla sicurezza e le altre informazioni e segnalazioni importanti generate durante la Sperimentazione nonché i documenti, protocolli, dati, il know-how, i metodi, le operazioni, le formule e le Informazioni riservate fornite al Centro ai sensi della presente Convenzione (" Risultati della Sperimentazione ") sono e resteranno di proprietà del Promotore. Il Promotore non sarà proprietario delle cartelle cliniche dei pazienti. Senza previo consenso scritto del Promotore, l'Azienda non comunicherà i Risultati della Sperimentazione a terzi né utilizzerà, pubblicherà o distruggerà in alcun modo i Risultati della Sperimentazione.	All completed CRFs, safety information, and other relevant information and reports generated during the Trial, and documents, protocols, data, know-how, methods, operations, formulas and Confidential Information provided to the Site pursuant to this Agreement (" Trial Results ") are or shall be and shall remain Sponsor's property. Sponsor shall not own patient medical records. Without the prior written consent of Sponsor, the Institution shall not provide any Trial Results to any third party or use or publicize or dispose such Trial Results in any methods.
La pubblicazione dei Risultati della Sperimentazione da parte dell'Azienda/dello Sperimentatore sarà conforme al Protocollo. Nel caso in cui il Protocollo non preveda tale pubblicazione nei suoi termini e condizioni, ogni eventuale pubblicazione dei suddetti risultati da parte dell'Azienda richiederà il previo consenso scritto del Promotore.	Publication by the Institution/Investigator of the Institution's Trial Results shall be in accordance with the Protocol. If the Protocol does not contain terms and conditions for such publication, then any publication of the Trial Results by the Institution shall require Sponsor's prior written consent.
L'Azienda fornirà al Promotore tutte le informazioni necessarie per divulgare i dati in conformità con le tempistiche stabilite dalle leggi applicabili e dai codici normativi locali.	Institution shall provide Sponsor any information necessary for Sponsor to disclose data in accordance with timelines prescribed by applicable laws and local regulatory codes.
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	Since the Trial is being conducted in many sites at international level, according to scientific standards, the results obtained at a single trial site cannot be published before the first multicentre publication, to ensure that all the data from all the participating sites is received, processed, and analyzed. If such publication

<p>i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione in tutti i centri, 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.</p>	<p>does not take place within twelve months of full completion of the Trial at all sites, the Investigator can submit or publish the Trial Results obtained at the Institution subject to the Sponsor's consent; consent cannot be denied without valid reasons.</p>
<p>A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei Risultati della Sperimentazione, 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).</p>	<p>To this end, prior to any publication or disclosure of the Trial Results, the Investigator must provide the Sponsor with a draft of the publication and/or presentation (which may relate to a conference-type event or written articles), within 60 days of submission of the publication and/or presentation.</p>
<p>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.</p>	<p>The Sponsor will have a period of forty-five (45) days from receipt of the final manuscript to review it, and will have the right, during this period, to request a postponement of the publication or disclosure if a review of the final manuscript reveals elements that might support a patent protection initiative.</p>
<p>Lo Sperimentatore accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti ed eliminerà i riferimenti alle Informazioni Riservate del Promotore, escluso i Risultati della Sperimentazione e, su richiesta del Promotore, ritarderà la pubblicazione per un massimo di 45 giorni al fine di consentire al Promotore stesso di ottenere la protezione appropriata della proprietà intellettuale per qualsiasi Informazione Riservata contenuta nella pubblicazione.</p>	<p>The Investigator shall agree to add to the publication any comments that do not affect data reliability and the rights, safety, and welfare of patients, and delete references to Sponsor's Confidential Information, excluding Trial Results and, at Sponsor's request, delay the publication for up to 45 days in order to permit Sponsor to obtain appropriate intellectual property protection on any Confidential Information contained in the publication.</p>
<p>Ogni diritto, titolo e interesse relativo ai diritti di proprietà intellettuale derivanti dai Risultati della Sperimentazione e ogni invenzione, scoperta o altra proprietà intellettuale ideata, sviluppata o realizzata (compresi tutti i miglioramenti e le modifiche) che derivano da questa Sperimentazione o che si basano, utilizzano o includono Informazioni riservate, saranno proprietà esclusiva del Promotore (di seguito denominate "Invenzioni del Promotore").</p>	<p>The entire right, title and interest in and to any intellectual property rights arising from any Trial Results, and any inventions, discoveries, or other intellectual property that are conceived, developed, or reduced to practice (including all improvements or modifications) arising from this Trial or which rely, use, or incorporate any Confidential Information, shall be the exclusive property of Sponsor (collectively referred to as "Sponsor Inventions").</p>



L'Azienda/lo Sperimentatore comunicherà immediatamente per iscritto al Promotore ogni Invenzione del Promotore e assegnerà e chiederà a tutti i Partecipanti del Centro sperimentale di assegnare al Promotore ogni eventuale diritto, titolo e interesse in e per ognuna delle suddette invenzioni.	The Institution/Investigator shall promptly disclose in writing to Sponsor each such Sponsor Invention and hereby assigns and shall require all Trial Site Team Participants to assign to Sponsor all rights, title and interest, if any, in and to each such Sponsor Invention.
L'Azienda/lo Sperimentatore si impegnano a fornire, a spese del Promotore, tutta l'assistenza necessaria al Promotore affinché possa perfezionare e far valere i propri diritti relativi alle Invenzioni del Promotore.	Institution/Investigator agrees to provide, at Sponsor's expense, reasonable assistance to Sponsor to enable Sponsor to perfect and enforce its rights in such Sponsor Inventions.
Art. 7 - Copertura Assicurativa	Art. 7 Patient Injury & Liabilities
Le Parti concordano che la Sperimentazione non è interventistica e in quanto tale comporta rischi minimi per i pazienti che vi prendono parte. Pertanto, i danni relativi alla Sperimentazione non saranno risarciti o pagati dal Promotore.	The Parties agree that the Trial is non-interventional and as such presents minimal risk to patients participating in the Trial; therefore, Trial related injuries are neither anticipated nor compensated by Sponsor.
L'Azienda è e sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale perdita di qualsiasi natura compresi, senza limitazione, danni, reclami, azioni, costi o spese (anche le spese legali) derivanti o connessi ad atti di negligenza, omissioni o errori commessi dall'Azienda, dallo Sperimentatore o da uno dei Partecipanti del Centro sperimentale o per una violazione degli obblighi dell'Azienda ai sensi della presente Convenzione.	The Institution is and shall remain liable for any losses of whatsoever nature including without limitation harm, claims, actions, costs, damages or expenses (including legal expenses) resulting from or connected to the negligence, omission or fault on the part of the Institution, Investigator or any Trial Site Team Participants or a breach of the Institution's obligations under this Agreement.
Art. 8 - Decorrenza della Convenzione	Art. 8 Effective date of the Agreement
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.	The Parties agree that this document shall take effect from the last date it was signed and shall remain in effect until the close-out of the Institution's trial site.
Art. 9 - Recesso - Interruzione anticipata	Art. 9 Withdrawal - Early Discontinuation
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.	Each of the Parties to this Agreement reserves the right at any time, with 30 days' prior written notice, to withdraw from the Agreement. Such notice will be sent by registered letter with acknowledgement of receipt and will take effect at the time of receipt by the other Party.
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	Each of the Parties to this Agreement also reserves the right to immediately discontinue the Trial for serious and documented breaches by the other Party and any time it has valid and documented reasons to believe that continuing the Trial may represent an unacceptable risk for

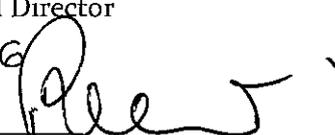
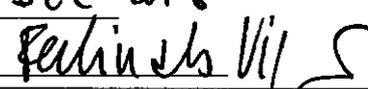
<p>prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.</p>	<p>the patients involved. In that event, the Investigator and/or the Institution shall bring all activities not already completed to a close, acting to ensure maximum protection of patients.</p>
<p>Inoltre, ciascuna Parte ha facoltà di interrompere la presente Convenzione se l'IRB/CE o un'altra agenzia governativa competente non autorizza o approva lo svolgimento della Sperimentazione, oppure ritira detta autorizzazione o approvazione, o con avviso scritto trenta (30) giorni alle altre Parti nel caso in cui lo Sperimentatore non possa continuare a svolgere la sua mansione nell'esecuzione della Sperimentazione presso l'Azienda e le Parti non riescano a raggiungere un accordo per trovare un sostituto accettato da entrambe.</p>	<p>Furthermore, either Party may terminate this Agreement if authorization or approval to conduct the Trial is not obtained from, or withdrawn by, the IRB/EC or applicable government agency (ies), or upon thirty (30) days written notice to the other Parties in the event that Investigator is unable to continue as the Investigator for the performance of the Trial at Institution and the Parties are unable to agree upon a mutually acceptable replacement.</p>
<p>Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento e correttamente effettuati.</p>	<p>If early Trial termination occurs, the Sponsor shall pay the Institution for reimbursement of expenses and fees actually accrued up to that time and properly performed.</p>
<p>Art. 10 - <u>Registrazione e bolli</u></p>	<p>Art. 10 <u>Registration and stamp duty</u></p>
<p>Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.</p>	<p>This document is subject to registration only in the event of administrative or judicial use. Stamp duty shall be payable by the Sponsor.</p>
<p>Art. 11 - <u>Foro competente e normativa applicabile</u></p>	<p>Art. 11 <u>Jurisdiction and applicable regulations</u></p>
<p>La normativa applicabile alla presente Convenzione è quella dello Stato Italiano.</p>	<p>The law applicable to this Agreement is that of the Italian State.</p>
<p>Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente Convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale o facoltativo.</p>	<p>The Court of Palermo shall be exclusively competent over any dispute that might arise from the application and interpretation of this Agreement, with the express exclusion of any other general and optional Court.</p>
<p>Art. 12 - <u>Modifiche ed integrazioni</u></p>	<p>Art. 12 <u>Amendments and supplements</u></p>
<p>Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le Parti si danno reciprocamente atto che la Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.</p>	<p>Any changes to this Agreement, subject to agreement between the Parties, can only be made by means of a written amendment. The Parties mutually acknowledge that all parts of the Agreement have been negotiated and therefore the provisions of articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.</p>



<p>Art. 13 - <u>Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti</u></p>	<p>Art. 13 <u>Prevention of corruption, compliance with laws, and parties' obligations</u></p>
<p>Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui alla presente Convenzione 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.</p>	<p>The Sponsor and the Institution agree that the provisions set out under this Agreement do not constitute and cannot constitute an incentive or fee for any intention - past, present or future - to prescribe, manage, advise, acquire, pay, reimburse, authorize, approve or supply any product or service sold or distributed by the Sponsor.</p>
<p>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.</p>	<p>The Institution acknowledges that any support from and/or payment by the Sponsor is and shall remain independent of any decision of the Institution as regards the choice of medicinal products by doctors and/or pharmacists' operating for and in the Institution.</p>
<p>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 vantaggio improprio per il Promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.</p>	<p>The Parties agree that they will not directly or indirectly pay or promise to pay and/or authorize the payment of any amount, and will not give or promise to give or authorize the donation of valuable property, to any public official, doctor, or person associated with a healthcare organization, in order to obtain or maintain a commercial activity or ensure an undue advantage for the Sponsor. The Institution represents and warrants that it will comply with Italian regulations applicable in the field of corruption.</p>
<p>L'Azienda dichiara e garantisce che né la stessa, né i suoi affiliati o i loro rispettivi direttori, funzionari, dipendenti o agenti (di seguito congiuntamente denominati, compresi gli affiliati, "Rappresentanti dell'Azienda") hanno intrapreso azioni che hanno portato a violazioni da parte delle suddette persone del <i>Foreign Corrupt Practices Act</i> del 1977, e successive modifiche (il suddetto atto e le norme e i regolamenti dello stesso saranno di seguito denominati "FCPA"), della Convenzione sulla lotta contro la corruzione di funzionari pubblici nelle transazioni commerciali internazionali adottata nel corso della conferenza di negoziato dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico il 21 novembre 1997 (la suddetta convenzione e le norme e i regolamenti della stessa saranno di seguito denominati</p>	<p>Institution represents and warrants that neither the Institution, nor any of its affiliates, nor any of their respective directors, officers, employees or agents (all of the foregoing, including affiliates collectively, "Institution Representatives") has taken any action that would result in a violation by such persons of the Foreign Corrupt Practices Act of 1977, as amended (such act, including the rules and regulations thereunder, the "FCPA"), the Convention on Combating Bribery of Foreign Public Officials in International Business Transactions adopted by the Negotiating Conference of the Organization for Economic Co-operation and Development on 21 November 1997 (such convention, including the rules and regulations thereunder, the "OECD Convention"), the U.K. Bribery Act of 2010</p>

<p>"Convenzione OCSE"), la legge U.K. Bribery Act del 2010 ("Bribery Act") o ogni altra legge, norma o regolamento anticorruzione applicabile (di seguito congiuntamente denominati insieme al FCPA, alla Convenzione OCSE e al Bribery Act, le "Leggi anticorruzione"). L'Azienda dichiara e garantisce di avere svolto e di svolgere le proprie attività insieme ai suoi rappresentanti nel rispetto delle Leggi anticorruzione. L'Azienda dichiara e garantisce di avere messo in atto e di continuare a mettere in atto tutte le procedure necessarie a evitare che i propri rappresentanti assumano comportamenti corrotti.</p>	<p>("Bribery Act"), or any other applicable anti-bribery or anti-corruption laws, rules or regulations (collectively with the FCPA, the OECD Convention and the Bribery Act, the "Anti-Corruption Laws"). Institution represents and warrants that the Institution and Institution Representatives have conducted and will conduct their businesses in compliance with the Anti-Corruption Laws. Institution represents and warrants that Institution has and will have necessary procedures in place to prevent bribery and corrupt conduct by Institution Representatives.</p>
<p>Art. 14 – Condizioni Generali</p>	<p>Art. 14 – General</p>
<p><u>Conduzione della Sperimentazione.</u> L'Azienda condurrà la Sperimentazione presso il centro della Sperimentazione rispettando rigorosamente il (i) Protocollo; (ii) gli obblighi dell'Azienda ai sensi della presente Convenzione; (iii) tutte le leggi, regole, normative e direttive vigenti incluse, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, le direttive applicabili dell'Unione Europea, comprese quelle relative alla conduzione di sperimentazioni cliniche su esseri umani e alla protezione dei dati personali (95/46/CEE) e tutte le leggi vigenti in materia di corruzione, tangenti, frodi e abusi; (iv) le Linee guida Farmacovigilanza Planning E2E della Conferenza internazionale sull'armonizzazione, la gestione dei dati sulla sicurezza delle sperimentazioni cliniche (ICH-E2A) e le considerazioni generali per le sperimentazioni cliniche (ICH-E8); (v) gli standard terapeutici della professione medica generalmente accettati; e (vi) tutte le altre leggi e normative vigenti nel paese in cui viene condotta la Sperimentazione. L'Azienda avrà la responsabilità esclusiva per qualunque obbligo che potrebbe derivare dalla mancata osservanza di uno qualsiasi dei requisiti specificati nel presente, da parte dell'Azienda stessa. L'Azienda non si allontanerà dal Protocollo senza il previo consenso scritto del Promotore.</p>	<p><u>Trial Conduct.</u> Institution will conduct the Trial at the Trial site in strict compliance with (i) the Protocol; (ii) the obligations of Institution under this Agreement; (iii) all applicable laws, rules, regulations and guidance, including, without limitation, the applicable directives of the European Union, including those related to the conduct of human clinical trials and the protection of personal data (95/46/EEC) and all applicable anti-corruption, anti-kickback, and fraud and abuse statutes; (iv) International Conference on Harmonization (ICH) Pharmacovigilance Planning E2E guidelines, clinical safety data management (ICH-E2A) and general considerations for clinical trials (ICH-E8); (v) generally accepted treatment standards of the medical profession, and (vi) all other applicable laws, rules, and regulations of the country in which the Trial is conducted. Institution shall be solely responsible for any liabilities resulting from any failure by Institution to perform in accordance with the foregoing requirements. Institution will not deviate from the Protocol without the advance written consent of the Sponsor.</p>
<p><u>Dichiarazioni reciproche.</u> Ogni Parte dichiara e garantisce che (i) la presente Convenzione costituisce un obbligo legale, valido e vincolante per la stessa e risulta applicabile in conformità ai termini stabiliti e (ii) è debitamente autorizzata</p>	<p><u>Mutual Representations.</u> Each Party represents and warrants that (i) this Agreement is a legal and valid obligation binding upon such Party and enforceable in accordance with its terms, and (ii) it is duly authorized to execute and</p>

<p>a sottoscrivere e applicare la presente Convenzione e a osservare gli obblighi della stessa.</p>	<p>deliver this Agreement and to perform its obligations hereunder.</p>
<p><u>Nessuna controversia: nessuna azione intrapresa da parte di enti regolatori.</u> L'Azienda dichiara e garantisce che: (i) attualmente non risulta coinvolta o potrebbe essere coinvolto in nessun tipo di controversia relativa al suo ruolo nello svolgimento di una sperimentazione o di uno studio per conto di una terza parte e che avrebbe un effetto sfavorevole sostanziale sulla Sperimentazione; (ii) non ha ricevuto nessun ammonimento da parte di un ente regolatore riguardante servizi forniti a terzi durante lo svolgimento di una sperimentazione o studio che avrebbero potuto avere un effetto sfavorevole sostanziale sulla Sperimentazione.</p>	<p><u>No Pending Litigation; No Action by Regulatory Authorities.</u> Institution represents and warrants that: (i) it is not currently involved in any threatened or pending litigation that relates to Institution's role in the conduct of a trial or study for any third party and that would have a material adverse effect on the Trial; and (ii) it has not received any warnings from a regulatory authority that relates to services it has provided to third parties during the conduct of a trial or study and that would have a material adverse effect on the Trial.</p>
<p><u>Nessuna sanzione.</u> L'Azienda dichiara e garantisce con il presente atto che né la stessa, né i suoi funzionari, dipendenti, personale o altri individui che partecipano alla Sperimentazione in qualsivoglia ruolo sono stati interdetti, puniti o esclusi dalla partecipazione a un programma di assistenza sanitaria nazionale. L'Azienda accetta che, nel corso di validità della presente Convenzione, comunicherà immediatamente al Promotore e alla PRA se la stessa o un individuo connesso alla Sperimentazione (i) sono sottoposti a indagini relative a esclusione, squalifica, frode sanitaria, abuso, cattiva condotta o cattiva condotta nella sperimentazione clinica, (ii) sono stati sanzionati o esclusi dalla partecipazione a un programma sanitario nazionale o (iii) assumono comportamenti o sono coinvolti in attività che potrebbero portarli ad essere esclusi o squalificati.</p>	<p><u>Absence of Sanctions.</u> Institution hereby represents and warrants that neither it nor any of its officers, employees, personnel or any person used in any capacity in connection with the Trial have been debarred, or sanctioned by or excluded from participation in any national health care programme. Institution agrees that if during the term of this Agreement it or any such individual associated with it (i) should become the subject of an investigation relating to debarment, disqualification, health care fraud, abuse, or misconduct, or clinical trial misconduct, (ii) should be sanctioned by or excluded from participation in any national health care programme, or (iii) engages in any conduct or activity that could lead to debarment or disqualification, it will immediately notify the Sponsor and PRA of such event.</p>
<p><u>Pubblicità.</u> Nessuna delle Parti coinvolte utilizzerà il nome dell'altra Parte o dei dipendenti dell'altra Parte, o uno qualsiasi dei loro marchi commerciali, per qualsivoglia pubblicità, materiale promozionale di vendita o comunicato stampa, senza aver prima ottenuto l'approvazione scritta dell'altra Parte, a eccezione dei casi in cui tale divulgazione sia ragionevolmente necessaria per: (i) archiviazioni normative, comprese le archiviazioni presso la Commissione di vigilanza sulla borsa USA o l'FDA (o qualunque equivalente agenzia di supervisione in un Paese diverso dagli Stati</p>	<p><u>Publicity.</u> Neither Party will use the name of the other Party or the other Party's employees or any of their trademarks in any advertising, sales promotional material, or press release without the other Party's prior written approval, except to the extent such disclosure is reasonably necessary for: (i) regulatory filings, including filings with the U.S. Securities and Exchange Commission or the FDA (or any equivalent oversight body in a country other than the United States); (ii) prosecuting or defending litigation; and (iii) complying with applicable laws, rules, and regulations. Notwithstanding</p>

<p>Uniti); (ii) questioni relative all'accusa o alla difesa in caso di procedura legale; e (iii) conformità alle leggi, regole e normative applicabili. Fatto salvo quanto sopra esposto, Il Promotore potrebbe, senza aver ottenuto la previa autorizzazione, divulgare pubblicamente informazioni sull'Azienda e sullo Sperimentatore ai sensi della legge in vigore, inclusa, tra l'altro, l'identificazione dell'Azienda come entità che conduce la Sperimentazione, lo Sperimentatore come entità che si occupa della Sperimentazione presso l'Azienda e l'ammontare dei finanziamenti erogati e delle spese sostenute in riferimento alla Sperimentazione. L'Azienda afferma di aver ottenuto il consenso dello Sperimentatore a tale divulgazione.</p>	<p>the foregoing, Sponsor may, without prior consent, publicly disclose information about the Institution and Investigator as required by applicable law, including, but not limited to identifying the Institution as the entity that is conducting the Trial, Investigator as conducting the Trial at Institution, and the amount of funding provided and expenses covered in connection with the Trial. Institution represents that it has obtained the Investigator's consent to this disclosure.</p>
<p>In virtù di una Lettera di Autorizzazione, Gilead Sciences Europe Ltd. nomina e autorizza Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. a sottoscrivere la presente Convenzione in nome e per conto di Gilead Sciences Europe Ltd., vincolando pertanto Gilead Sciences Europe Ltd. ai doveri e agli obblighi stabiliti nella presente Convenzione.</p>	<p>Under a Letter of Authorisation, Gilead Sciences Europe Ltd. has appointed and authorized Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. to execute this Agreement in the name and on behalf of Gilead Sciences Europe Ltd, thus binding Gilead Sciences Europe Ltd to the duties and obligations set out in this Agreement.</p>
<p>p. l'Azienda/for the Institution</p>	
<p>Renato Li Donni Il Direttore Generale/General Director Data/Date: <u>20.12.2016</u> Firma/Signature: </p>	
<p>p. il Promotore/for the Sponsor</p>	
<p>Dr. Ferdinando Viganò Director of Clinical Operations at Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. Data/Date: <u>06 DEC 2016</u> Firma/Signature: </p>	
<p>Per presa visione e accettazione/ Following review and acceptance Lo Sperimentatore/The Investigator Prof. Vito Di Marco Data/Date: <u>20.12.2016</u> Firma/Signature: </p>	

ALLEGATO A / ANNEX A

BUDGET E PROGRAMMA DI PAGAMENTO / BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE

GS-US-174-1846

<p>1. Pagamento della CRO. Tutti i pagamenti previsti dalla Convenzione devono avvenire da parte della CRO per conto del Promotore.</p> <p>2. Beneficiario. Il beneficiario dell'Ente ai sensi della presente Convenzione è, Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", il cui nome deve corrispondere allo stesso nominativo presente sul Modulo delle informazioni per i pagamenti (PIC).</p> <p>3. Pagamenti. Tutti i pagamenti verranno corrisposti dalla CRO e a questa, su sua richiesta, dovranno essere forniti gli eventuali moduli relativi alle informazioni di pagamento necessari, nonché i moduli fiscali pertinenti.</p> <p>4. Necessità di emettere fattura. Tutti i pagamenti da effettuarsi nell'ambito del presente Contratto dovranno avvenire mediante fattura entro i quarantacinque (45) giorni successivi alla ricezione della fattura accompagnata dalla documentazione e dalle ricevute a sostegno e salvo quanto diversamente descritto di seguito.</p> <p>Le fatture dovranno essere intestate a Gilead Sciences Europe Ltd. ed inviate a:</p> <p>Gilead Sciences Europe Ltd. c/o PRA UK Ltd. Partita IVA: GB864432712 500 South Oak Way, Green Park Reading RG2 6AD United Kingdom</p> <p>Istruzioni per la fatturazione. Sulle fatture deve essere chiaramente riportato quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none">• Un numero di fattura univoco• Numero di protocollo	<p>1. CRO Pay. All payments under the Agreement shall be made by CRO on Sponsor's behalf.</p> <p>2. Payee. Institution's payee under the Agreement shall be Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", which must be the same name as on the Payment Information Checklist (the "PIC").</p> <p>3. Payments. All payments shall be made by the CRO, and any required payment information forms as well as applicable Tax forms must be provided to the CRO upon their request.</p> <p>4. Invoice Required. All payments under the Agreement shall be by invoice within forty-five (45) days following receipt of the invoice accompanied by substantiating documentation and receipts, and as otherwise described below.</p> <p>Invoices shall be issued to Gilead Sciences Europe Ltd. and sent to:</p> <p>Gilead Sciences Europe Ltd. c/o PRA UK Ltd. VAT No.: GB864432712 500 South Oak Way, Green Park Reading RG2 6AD United Kingdom</p> <p>Invoicing Instructions. Invoices should clearly identify the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• A unique invoice number• Protocol Number
--	---

GS-EU-174-1846, PI Di Marco

01 November 2016

Sigla Aziendale

Pagina 16 di 24

Sigla Promotore



<ul style="list-style-type: none"> • Nome dello sperimentatore • Includere, ove applicabile, numero del soggetto, nomi delle visite e data della visita • Nome del beneficiario • Dettagli per il pagamento • Numero di telefono o indirizzo email per domande relative alla fattura • Descrizione delle voci <p>Riferimento: GS-EU-174-1846, Prof. Di Marco</p> <p>La mancata indicazione nelle fatture delle informazioni summenzionate ne causerà il ritardato pagamento. Raccogliere le spese in un'unica fattura in modo da velocizzarne il pagamento.</p> <p>L'importo per paziente introdotto nella eCRF/banca dati in case al Protocollo verrà pagato mediante fattura alla fine della Sperimentazione.</p> <p>Il termine per l'inserimento dei dati nella eCRF/banca dati è: Marzo 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Investigator Name • Include, as applicable, patient #, nome e data della visita • Payee Name • Remittance Details • Telephone or email address for invoice questions • Description of Items <p>Reference: GS-EU-174-1846, Prof. Di Marco</p> <p>Invoices missing any of the above information may result in delayed payment. Please combine expenses into a single invoice to facilitate more timely payment.</p> <p>The fee per subject entered in the eCRF/database in accordance with the Protocol will be paid upon invoice upon completion of Trial.</p> <p>Deadline for entering data into the eCRF/database is: March 2017</p>
---	---



**Protocol #:**

GS-EU-174-1846

Site Name:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo

Investigator Name:

Prof. Di Marco

Currency:

EUR

Site #:

2272

Overhead:

0%

<i>Visit / Procedure Description</i>	<i>Visit Subtotal:</i>	<i>Overhead:</i>	<i>Visit Total:</i>
Baseline Data Collection per Occurrence	31	-	31
Complete Visit Data Collection per Occurrence	16	-	16
Concomitant Medication Section Only per Occurrence	6	-	6
Drug Administration Section Only per Occurrence	6	-	6
Study Completion Section Only per Occurrence	3	-	3
Related Adverse /Serious Adverse Event Reporting per Occurrence	22	-	22

<i>Cost Per-Subject Total(s)</i>	<i>Total(s)</i>
Baseline Data Collection per Occurrence	31
Complete Visit Data Collection per Occurrence	16
Concomitant Medication Section Only per Occurrence	6
Drug Administration Section Only per Occurrence	6
Study Completion Section Only per Occurrence	3
Related Adverse /Serious Adverse Event Reporting per Occurrence	22

Target Enrollment Number:

5

Payment Cycle:

CRO Pay

Le cifre qui riportate includono tutte le spese generali applicabili, le spese di viaggio del soggetto della sperimentazione e le vendite. Le tasse sui beni e i servizi (Goods and Services Tax, GST), l'IVA o simili imposte da enti federali, statali, provinciali, locali, o altri enti governativi per i servizi forniti nell'ambito di questa Convenzione, ad eccezione solo delle tasse basate esclusivamente sull'utile netto dell'Istituto. L'Istituto sarà ritenuto responsabile per la mancata fatturazione a Gilead da parte dell'Istituto di tali eventuali tasse o oneri analoghi.

**Protocol #:**

GS-EU-174-1846

Currency:

EUR

Investigator Name:

Prof. Di Marco

Site Name:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico

Site #:

2272

Expense Reimbursement Table**Unit Cost****Terms****Payment Terms**

Expense Reimbursement Table	Unit Cost	Terms	Payment Terms
Chart Review Activity	300	One-Time	upon Invoice

Le cifre qui riportate includono tutte le spese generali applicabili, le spese di viaggio del soggetto della sperimentazione e le vendite. Le tasse sui beni e i servizi (Goods and Services Tax, GST), l'IVA o simili imposte da enti federali, statali, provinciali, locali, o altri enti governativi per i servizi forniti nell'ambito di questa Convenzione, ad eccezione solo delle tasse basate esclusivamente sull'utile netto dell'Istituto. L'Istituto sarà ritenuto responsabile per la mancata fatturazione a Gilead da parte dell'Istituto di tali eventuali tasse o oneri analoghi.

ALLEGATO B / ANNEX B

SEGNALAZIONE RIGUARDANTE LA SICUREZZA DEL FARMACO/ DRUG SAFETY

REPORTING

Nel caso in cui lo Sperimentatore o l'Azienda venga a conoscenza di dati relativi alla sicurezza nel corso dello svolgimento della Sperimentazione, l'Azienda e lo Sperimentatore saranno ritenuti responsabili della gestione di tali dati e di ogni relativo obbligo normativo di informare le autorità competenti e l'IRB/CE attraverso un'unica segnalazione o segnalazioni periodiche in materia di sicurezza, rispettando tutte le leggi locali, nazionali e sovranazionali, i regolamenti, le norme, i codici professionali e le linee guida applicabili agli studi non interventistici ("Leggi applicabili") e i requisiti dell'IRB/CE.

L'Azienda o lo Sperimentatore dovrà informare il DSPH (Sponsor Drug Safety & Public Health) all'indirizzo che segue in caso di potenziali questioni relative alla sicurezza o in caso di emendamenti al Protocollo o modifiche al Modulo di consenso informato dovuti a problemi di sicurezza relativi al prodotto del Promotore entro quindici (15) giorni lavorativi dalla data in cui si è entrati a conoscenza di tale questione.

L'Azienda o lo Sperimentatore dovrà procedere alla segnalazione in lingua inglese delle informazioni relative alla sicurezza compresi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, tutti gli eventi avversi gravi (SAE, Serious Adverse Events) e le Situazioni particolari riguardanti il prodotto del Promotore al DSPH entro quindici (15) giorni lavorativi dalla data in cui si è entrati a conoscenza di tale questione e in conformità con tutte le leggi applicabili.

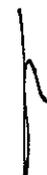
La segnalazione di eventi renali, eventi fatali e reazioni avverse ai farmaci deve essere effettuata elettronicamente mediante eCRF (Rave Safety Gateway). Questo metodo deve essere utilizzato sempre, a meno che il sistema eCRF non funzioni. Se per qualsiasi motivo non è possibile registrare gli eventi in forma elettronica, occorre registrare i dettagli sugli appositi moduli di notifica cartacei (la scheda raccolta AE/SAE per studi non interventistici)

In the event the Institution or Investigator learn of any safety data in the course of conducting the Trial, Institution and Investigator shall be responsible for the management of safety data from the Trial and any associated regulatory reporting obligations for individual or periodic safety reports to the appropriate authorities and applicable IRB/EC, in compliance with all supranational, national and local laws and regulations, rules, codes of practice and guidance applicable to non-interventional studies ("**Applicable Laws**") and the requirements of the IRB/EC.

Institution or Investigator shall alert Sponsor Drug Safety & Public Health (DSPH) at the address below of any potential safety issues or any Protocol amendments or changes to the Informed Consent Form arising from a safety concern associated with any Sponsor product within fifteen (15) calendar days of first becoming aware of such event.

Institution or Investigator shall report in English all safety information, which includes, but is not limited to, all serious adverse events (SAEs), and Special Situations Reports with respect to any Sponsor product to Sponsor DSPH within fifteen (15) calendar days of first becoming aware of any such safety information and in accordance with all Applicable Laws.

Reporting of renal events, fatal events and adverse drug reactions is by electronic submission via eCRF (Rave Safety Gateway). This method must always be used unless the eCRF system is not functioning. If for any reason it is not possible to record events electronically, the details should be recorded on the appropriate paper reporting forms (the Non-Interventional Study AE/SAE Report



inviandoli tramite fax o e-mail, entro i termini specificati nel protocollo, a:

Gilead DSPH

E-mail: Safety_FC@gilead.com

Fax: +1 (650) 522-5477

La segnalazione di gravidanze e di situazioni speciali (SSR) deve avvenire sempre tramite gli appositi moduli di notifica cartacei, inviandoli tramite fax o e-mail al numero e all'indirizzo sopraindicati, rispettando le tempistiche specificate nel protocollo.

Su richiesta del Promotore, l'Azienda e lo Sperimentatore dovranno fornire tutte le ulteriori informazioni richieste per eseguire le valutazioni mediche riguardanti le informazioni relative alla sicurezza fornite al Promotore. L'Azienda e lo Sperimentatore daranno al Promotore tutto il supporto necessario per ogni eventuale ulteriore richiesta. Il Promotore invierà tale richiesta di ulteriori informazioni all'Azienda utilizzando l'indirizzo riportato all'inizio della presente Convenzione.

Ad eccezione delle segnalazioni periodiche in materia di sicurezza, l'Azienda fornirà al Promotore una copia di tutte le segnalazioni inviate alle agenzie governative relative alla Sperimentazione e anche della corrispondenza intercorsa con le suddette agenzie connessa alla Sperimentazione.

DEFINIZIONI IN MATERIA DI SICUREZZA DEL FARMACO

Abuso: Uso eccessivo intenzionale del medicinale, sporadico o persistente, da parte di un paziente o di un soggetto della sperimentazione clinica.

Evento avverso (EA): Qualsiasi evento clinico nocivo che si verifica in un paziente o nel soggetto di una sperimentazione clinica che assume un farmaco e che non necessariamente ha una relazione causale tale trattamento. Un evento avverso (EA) può essere pertanto un segno sfavorevole e/o non intenzionale (ad esempio una anomalia dei risultati di laboratorio), un sintomo o una

Form) and submitted by fax or e-mail, within the timelines specified in the protocol to:

Gilead DSPH

E-mail: Safety_FC@gilead.com

Fax: +1 (650) 522-5477

Reporting of pregnancies and Special Situation Reports (SSRs) will always be done via the appropriate paper reporting forms, and submitted by fax or e-mail, within the timelines specified in the protocol to the fax and email address specified above.

Upon Sponsor's request, Institution and Investigator shall provide any additional information required to perform medical assessments of any safety information provided to Sponsor. Institution and Investigator shall provide Sponsor all reasonable assistance in providing any further information requested by Sponsor. Sponsor shall send any such request for additional information to the Institution at the address stated at the beginning of this Agreement.

Except for periodic safety reports, Institution shall provide Sponsor with a copy of all reports submitted to government agencies that are related to the Trial, as well as any correspondence with such authorities related to the Trial.

DRUG SAFETY DEFINITIONS

Abuse: Persistent or sporadic intentional excessive use of a medicinal product by a patient or clinical trial subject.

Adverse Event ("AE"): Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a medicinal product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment. An Adverse Event (AE) can therefore be any unfavorable and/or unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated



malattia temporaneamente associati all'uso del farmaco a prescindere dalla correlazione con il farmaco stesso. Gli EA potrebbero includere anche complicazioni pre e post trattamento che si verificano come conseguenza delle procedure richieste dal protocollo, mancata efficienza, sovradosaggio o uso improprio/abuso. Gli eventi già in corso che aumentano di severità o cambiano di natura durante la partecipazione alla sperimentazione o in conseguenza di essa saranno considerati EA.

Reazione avversa (RA): un evento clinico nocivo (risposte non intenzionali o nocive) considerate correlate causalmente al medicinale sperimentale o autorizzato per qualsiasi dose somministrata. Le reazioni avverse potrebbero derivare da errori clinici, usi non previsti dal protocollo o dalle prescrizioni (uso off-label), uso improprio e abuso del prodotto, sovradosaggio o, qualora applicabile, esposizione professionale.

Segnalazione di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo (Development Safety Update Report, DSUR): una segnalazione contenente una revisione annuale e una valutazione delle informazioni di sicurezza adeguate raccolte durante il periodo delle segnalazioni per sintetizzare le attuali conoscenze, gestire i rischi noti e potenziali, descrivere nuove questioni relative alla sicurezza che potrebbero avere un impatto sui soggetti della sperimentazione clinica e fornire un aggiornamento sul programma di sviluppo.

Segnalazione di mancanza di efficacia: una segnalazione riguardante una situazione in cui il medicinale o la tecnologia medica risulta apparentemente inefficace nell'apportare il beneficio atteso per una fascia della popolazione con un determinato problema medico nelle sue migliori condizioni d'uso. Per evitare qualsiasi dubbio, le segnalazioni di mancanza di efficacia delle sperimentazioni cliniche si riferiscono a situazioni in cui il farmaco viene somministrato secondo l'uso e le indicazioni autorizzati.

Errore relativo al farmaco: un errore non intenzionale nella prescrizione, distribuzione o somministrazione di un farmaco che è utilizzato da un professionista sanitario, paziente o consumatore.

with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product. AEs may also include pre- or post-treatment complications that occur as a result of protocol mandated procedures, lack of efficacy, Overdose or drug Abuse/Misuse reports. Pre-existing events that increase in severity or change in nature during or as a consequence of participation in the clinical study shall also be considered AEs.

Adverse Reaction ("AR"): An untoward medical occurrence (unintended or noxious responses) considered causally related to an investigational or authorized medicinal product at any dose administered. Adverse Reactions may arise from Medication Errors, uses outside what is foreseen in the protocol or prescribing information (off-label use), Misuse and Abuse of the product, Overdose or Occupational Exposure where applicable.

Development Safety Update Report ("DSUR"): A report providing an annual review and evaluation of pertinent safety information collected during the reporting period to summarise the current understanding and management of identified and potential risks, describe new safety issues that could impact clinical trial subjects and provide an update on the status of the development programme.

Lack of Effect Report: A report of a situation where there is apparent failure of the medicinal product or medical technology to bring about the intended beneficial effect on individuals in a defined population with a given medical problem, under ideal conditions of use. For avoidance of doubt, Lack of Effect reports from clinical trials refer to situations where the product is administered within the authorized indication and use.

Medication Error: Any unintentional error in the prescribing, dispensing or administration of a medicinal product while the medication is in the control of a healthcare professional, patient or consumer.



Uso improprio: uso di un farmaco che è intenzionale, inappropriato e non conforme alle informazioni autorizzate sul prodotto.

Esposizione professionale: esposizione a un farmaco per motivi professionali o non professionali.

Uso off-label: se un farmaco è prescritto intenzionalmente da un professionista sanitario per fini medici che non rientrano nell'ambito delle informazioni autorizzate sul prodotto riguardanti le indicazioni, il dosaggio o la popolazione dei pazienti (ad es. gli anziani). Per evitare ogni dubbio, l'uso off-label non sarà possibile nelle sperimentazioni cliniche.

Sovradosaggio: somministrazione di una quantità di farmaco per dose o cumulativamente che risulta superiore alla dose massima raccomandata dal protocollo o dall'etichetta del prodotto. Le Parti concordano che nel corso dello svolgimento di uno studio clinico i termini del protocollo della sperimentazione (interamente approvati dagli enti competenti) prevarranno sull'etichettatura del prodotto locale.

Segnalazioni di gravidanza: segnalazioni di gravidanza in seguito a esposizione al prodotto da parte materna o paterna.

Reclami relativi a un prodotto: i reclami derivanti da eventuali deviazioni nella produzione, nel confezionamento o nella distribuzione del farmaco.

Evento avverso grave (EAG)/ Reazione avversa grave (RAG): un evento clinico nocivo o una situazione che per ogni eventuale dose:

- a) Provochi un decesso;
- b) Risulti potenzialmente fatale

NOTA: Il termine "potenzialmente fatale" nell'ambito della definizione di "grave" fa riferimento a un evento in cui il paziente ha rischiato di morire durante l'evento; non si riferisce a un evento che ipoteticamente potrebbe aver causato il decesso se fosse stato più grave;

- c) Richieda il ricovero del paziente o l'estensione dell'attuale periodo di ricovero;

Misuse: Use of a medicinal product that is intentional and inappropriate and not in accordance with its authorized product information.

Occupational Exposure: Exposure to a medicinal product as a result of one's professional or non-professional occupation.

Off-label Use: Where a medicinal product is intentionally prescribed by a Health Care Professional for a medical purpose not in accordance with the authorized product information with respect to indication, dose or patient population (e.g. the elderly). For avoidance of doubt, Off-Label Use will not apply in clinical trials.

Overdose: Administration of a quantity of a medicinal product given per administration or cumulatively which is above the maximum recommended dose as per the protocol or in the product labelling. The Parties agree that in the course of conducting a clinical study, the terms of the clinical study protocol (as fully approved by all applicable bodies) overrides the local product labelling.

Pregnancy Reports: Reports of pregnancy following maternal or paternal exposure to the product.

Product Complaints: Complaints arising from potential deviations in the manufacture, packaging or distribution of the medicinal product.

Serious Adverse Event ("SAE") / Serious Adverse Reaction ("SAR"): An event or any untoward medical occurrence that at any dose either:

- a) Results in death; or
- b) Is life-threatening

NOTE: The term "life-threatening" in the definition of "serious" refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe; or

- c) Requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation; or



- | | |
|---|---|
| d) Provochi una disabilità/incapacità persistente o significativa; | d) Results in persistent or significant disability/incapacity; or |
| e) Provochi una anomalia congenita/un difetto alla nascita; | e) Results in a congenital anomaly/birth defect; or |
| f) Provochi una reazione o un evento importante dal punto di vista clinico. | f) Results in a medically important event or reaction. |

NOTA: evento importante dal punto di vista clinico: gli EA che necessitano di valutazioni cliniche e scientifiche per determinare la necessità di segnalazioni rapide. Tali eventi potrebbero non essere potenzialmente fatali da subito o provocare un decesso o un ricovero ma potrebbero mettere a rischio il paziente o richiedere un intervento al fine di impedire gli altri EAG. La valutazione clinica e scientifica dovrebbe determinare se l'evento è clinicamente importante. Gli eventi clinicamente importanti includono la terapia intensiva in pronto soccorso o a casa per broncospasmo allergico; la discrasia ematica o le convulsioni che portano a un ricovero oppure allo sviluppo di una dipendenza dal farmaco o a un abuso dello stesso. Per evitare ogni dubbio, le infezioni derivanti dal farmaco contaminato saranno considerate un evento clinicamente importante e dovranno essere segnalate immediatamente.

Segnalazioni di situazioni speciali (SSR): fanno riferimento a a) Gravidanza, b) Abuso, c) Errore relativo al farmaco, d) Uso improprio, e) Uso off-label, f) Sovradosaggio, g) Mancanza di efficacia, h) EA in neonati in seguito a esposizione per allattamento al seno, i) EA associato a reclami relativi a un prodotto o a esposizione professionale. Per evitare ogni dubbio, si includono tutte le segnalazioni nella popolazione pediatrica o anziana.

Inatteso: Un EA o una RA nei quali la natura e/o la gravità della reazione non sono in linea con il termine o la descrizione utilizzati nel dossier dello Sperimentatore o nell'etichettatura del prodotto.

NOTA: La presente lista non è esauriente e ogni eventuale informazione in materia di sicurezza dovrà essere segnalata al Promotore DSPH.

NOTE: medically important event: AEs requiring medical and scientific judgment to determine if expedited reporting is appropriate. Such events may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but may jeopardise the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes constituting SAEs. Medical and scientific judgement should be exercised in deciding whether an event is a medically important event. Examples of medically important events include intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm; blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalisation; or development of drug dependency or drug Abuse. For the avoidance of doubt, infections resulting from contaminated medicinal product shall be considered a medically important event and subject to expedited reporting requirements.

Special Situation Reports ("SSR"): One of a) Pregnancy, b) Abuse, c) Medication Error, d) Misuse, e) Off-Label Use, f) Overdose, g) Lack of Effect, h) AEs in infants following exposure from breastfeeding, i) AEs associated with Product Complaints or arising from Occupational Exposure. For the avoidance of doubt this applies to all reports including reports in a pediatric or elderly population.

Unexpected: An AE or AR where the nature and/or severity of the reaction is not consistent with the term or description used in the investigator brochure or product labelling.

NOTE: This is not an exhaustive list and any safety information should be reported to Sponsor DSPH.