



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



Deliberazione n. 1137

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 MAPI SAS per lo svolgimento di uno studio Osservazionale non interventistico intitolato "Studio sulla sicurezza a lungo termine di Entyvio (vedolizumab): uno studio di coorte, prospettico, osservazionale e internazionale che compara vedolizumab ad altri agenti biologici in pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Chron" - protocollo MLN-0002_401 - responsabile Dott.ssa M. Cappello.

<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

Gabrielle Douzelli





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



Delibera n. 1137 del 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 14 settembre 2016 relativamente all'approvazione dello studio osservazionale non interventistico dal titolo: "Studio di sicurezza a lungo termine di Entyvio (vedolizumab): uno studio di coorte, prospettico, osservazionale e internazionale che compara vedolizumab ad altri agenti biologici in pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn" - protocollo MLN-0002_401 - responsabile Dott.ssa M. Cappello.

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

DELIBERA





Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



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 MAPI SAS per lo svolgimento di uno studio osservazionale non interventistico dal titolo: "Studio di sicurezza a lungo termine di Entyvio (vedolizumab): uno studio di coorte, prospettico, osservazionale e internazionale che compara vedolizumab ad altri agenti biologici in pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn" - protocollo MLN-0002_401 - responsabile Dott.ssa M. Cappello

La Dott.ssa M. Cappello 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;

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
Gabrielle Donzelli

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 <i>CD</i></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 <i>CD</i></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:

English	Italian
<p>AGREEMENT BETWEEN THE AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE DI PALERMO AND MAPI SAS RELATED TO THE CONDITIONS AND METHODS FOR PERFORMING THE OBSERVATIONAL, NON-INTERVENTIONAL STUDY</p> <p>“Entyvio (vedolizumab) long-term safety study: An international observational prospective cohort study comparing vedolizumab to other biologic agents in patients with ulcerative colitis or Crohn’s Disease”</p> <p>AT: U.O. Gastroenterologia</p>	<p>CONVENZIONE TRA L’AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE DI PALERMO E MAPI SAS CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L’ESECUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE NON INTERVENTISTICO</p> <p>“Studio sulla sicurezza a lungo termine di Entyvio (vedolizumab): uno studio di coorte, prospettico, osservazionale e internazionale che compara vedolizumab ad altri agenti biologici in pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn”</p> <p>PRESSO LA U.O. di Gastroenterologia</p>
<p>Whereas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pursuant to a request dated 14st July 2016 , MAPI SAS (hereinafter referred to as “CRO”), with registered office at 27 rue de la Villette, 69003 Lyon, France, Tax Code and VAT Code No. FR66378472872, acting as the contract research organization retained by Takeda Development Centre Europe Ltd (hereinafter referred to as “Sponsor”), requested the pertinent authorization to undertake the Observational Study “Entyvio (vedolizumab) long-term safety study: An international observational prospective cohort study comparing vedolizumab to other biologic agents in patients with ulcerative colitis or Crohn’s Disease”(hereinafter the “Study”), Protocol No. MLN-0002_401 (hereinafter the “Protocol”) <ul style="list-style-type: none"> - The competent Ethics Committee has stated its favorable opinion on release of the authorization, pursuant to the other current regulations in the matter, in the meeting of 14th September 2016 in report no. 8/2016; - The Study may only be started if the competent authority has not 	<p>Premesso</p> <ul style="list-style-type: none"> – che con istanza in data 14 luglio 2016, MAPI SAS (qui di seguito denominata “CRO”), con sede legale all’indirizzo 27, rue de la Villette, 69003 Lione, Francia, C.F. e P. IVA FR66378472872, in qualità di Clinical Research Organization detenuta da Takeda Development Centre Europe Ltd (qui di seguito denominato il “Promotore”), ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare Lo Studio Osservazionale “Studio sulla sicurezza a lungo termine di Entyvio (vedolizumab): uno studio di coorte, prospettico, osservazionale e internazionale che compara vedolizumab ad altri agenti biologici in pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn” (qui di seguito lo “Studio”), Protocollo n° MLN-0002_401 (qui di seguito, il “Protocollo”); <ul style="list-style-type: none"> - che il competente comitato etico ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell’autorizzazione, in conformità alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 14 settembre 2016 con verbale n. 8/2016 ; – che lo Studio potrà essere avviato solo qualora la autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;

<p>reported reasoned objections within the terms of the law;</p> <ul style="list-style-type: none"> - That Study meets all the applicable requirements stipulated in Ministerial Circular 2 September 2002 and AIFA (Italian Medicines Agency) Decision of 20 March 2008 “Guidelines for the classification and conduct of observational studies on drugs” and subsequent modifications and addenda, - The Study on patients through the entire facility may only be taken in full respect of the dignity of man and his fundamental rights in accordance with the principles having a foundation in the “Helsinki Declaration”, “the Council of Europe’s Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine made in Oviedo on April 4, 1997 and with full respect of the Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices and, of the content of the Italian code of medical ethics for health professionals and the relevant laws and regulations in force as well as the Protocol of the Study. 	<ul style="list-style-type: none"> - che tale Studio soddisfa tutti i requisiti applicabili previsti dalla Circolare Ministeriale 2 settembre 2002 e dalla Determinazione AIFA del 20 marzo 2008 “Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci” e successive modificazioni e integrazioni; - che lo Studio sui pazienti nell’ambito di tutte le strutture potrà essere operato solo nel pieno rispetto della dignità dell’uomo e dei suoi diritti fondamentali in conformità dei principi che trovano fondamento nel “Trattato di Helsinki”, nella 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 nel pieno rispetto delle Linee guida per la Buona Pratica di Farmacoepidemiologia e dei contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei regolamenti e leggi vigenti in materia così come del Protocollo dello Studio.
<p style="text-align: center;">BY AND BETWEEN</p> <p style="text-align: center;">“AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE DI PALERMO” (hereinafter for brevity “Hospital”) with domicile in Palermo, Via Del Vespro 127, Tax Code 05841790826/ VAT Code 05841790826, in the person of the director general Dr. Renato Li Donni</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p style="text-align: center;">MAPI SAS (hereinafter referred to as “CRO”), with registered office at 27 rue de la Villette, 69003 Lyon, France, Tax Code and</p>	<p style="text-align: center;">TRA</p> <p style="text-align: center;">L’AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE DI PALERMO (di seguito per brevità “Istituto”), con sede in Palermo, Via Del Vespro 127, Codice Fiscale 05841790826 e Partita IVA 05841790826, nella persona del direttore generale dr. Renato Li Donni</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p style="text-align: center;">MAPI SAS (qui di seguito denominata “CRO”), con sede legale all’indirizzo 27, rue de la Villette, 69003 Lione, Francia, P.I. e</p>

<p>VAT Code No. FR66378472872, acting as the contract research organization retained by Takeda Development Centre Europe Ltd (hereinafter referred to as “Sponsor”) for the purpose of conducting certain Study-related activities,</p> <p>Hereinafter collectively referred to as the “Parties”</p> <p>THE FOLLOWING IS AGREED AND STIPULATED</p>	<p>C.F. n° FR663378472872, che agisce in qualità di Clinical Research Organization detenuta da Takeda Development Centre Europe Ltd (qui di seguito denominata il “Promotore”) ai fini della conduzione di determinate attività correlate allo Studio,</p> <p>Qui di seguito congiuntamente definite le “Parti”</p> <p>SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</p>
<p>Art. 1 <i>Recitals</i></p> <p>The recitals and any attachment constitute an integral part hereof.</p>	<p>Art. 1 <i>Premesse</i></p> <p>Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.</p>
<p>Art. 2 <i>Persons responsible for the Study</i></p> <p>The Institution appoints, upon formal acceptance, Dr. Maria Cappello, working at U.O. Gastroenterologia as Principal Investigator (hereinafter referred to as the “Investigator”). Investigator shall ensure the Study is conducted in accordance with the Protocol (including any amendments and/or supplements). Co-workers will work under direction and control of Investigator and Institution, without any employment contract or employment relationship with CRO or Sponsor.</p> <p>The scientific technical head of the Study on the part of the CRO shall be Natalia De Grandis who may name a project head and have contacts with the medical staff in charge of scheduling and performing the Study pursuant to the provisions of the regulations cited in the recitals.</p>	<p>Art. 2 <i>Referenti dello Studio</i></p> <p>L’Istituto nomina, a seguito di formale accettazione, la Dr.ssa Maria Cappello, in servizio presso la U.O. di Gastroenterologia, in qualità di sperimentatore principale (qui di seguito denominato lo “Sperimentatore”). Lo Sperimentatore garantirà che lo Studio sia condotto in conformità del Protocollo (ivi comprese le modifiche e/o le aggiunte). Collaboratori lavoreranno sotto la direzione e il controllo dello Sperimentatore e dell’Istituto, senza alcun contratto di impiego o rapporto di lavoro posto in essere con la CRO o il Promotore.</p> <p>Il referente tecnico scientifico dello Studio per conto di CRO sarà Natalia De Grandis la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire lo Studio nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa. L’Istituto accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O. di Gastroenterologia (qui di seguito il “Centro sperimentale”), da parte del personale del promotore, di CRO o di altra società terza</p>

<p>The Institution agrees to the monitoring visits, which shall be performed at U.O. Gastroenterologia (hereinafter the “Research Center”), by the Sponsor’s personnel, CRO or personnel of other such third company named by the Sponsor and/or CRO, in order to verify the correct progress of the Study.</p> <p>The Institution furthermore shall accept inspections and audits of the Institution’s facilities, procedures and records that relate to the Study by the applicable national, as well as foreign, regulatory authorities, at any time both during and after the Study.</p> <p>Upon CRO or Sponsor’s request, Institution and Investigator shall provide CRO and/or Sponsor copies of any information requested by, provided to or received by any regulatory authorities.</p>	<p>incaricata dal promotore e/o CRO, al fine di verificare il corretto andamento dello Studio.</p> <p>L’Istituto inoltre accetterà ispezioni e audit aventi per oggetto le strutture dell’Istituto, procedure e documenti correlati allo Studio da parte delle applicabili autorità normative nazionali ed estere, in qualsiasi momento nel corso e al termine dello Studio.</p> <p>Su richiesta della CRO o del Promotore, l’Istituto e lo Sperimentatore forniranno a CRO e/o al Promotore copie delle eventuali informazioni richieste da, fornite a o ricevute da qualsiasi autorità normative.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 3</p> <p><i>Start of Study and number of patients</i></p> <p>The Study shall start after obtaining the necessary authorizations pursuant to current applicable laws and regulations and internal Ethics Committee rules.</p> <p>Around 20 patients shall be enrolled by 30 June 2019 (estimated date) at the Institution’s Research Center, this number being subject to Sponsor’s competitive recruitment procedure. Patient enrollment will stop when the total number of patients as specified in the Protocol has been recruited between participating sites. In this respect, the Investigator and Institution are allowed to recruit up to forty (40) patients, providing CRO verifies that the data collected for the first twenty (20) patients enrolled, are complete and accurate. The maximum total number of enrolled patients, among all the centers participating in the world, shall be approximately five thousand (5000) patients.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 3</p> <p><i>Inizio Studio e numero pazienti</i></p> <p>Lo Studio avrà inizio dopo l’ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi delle leggi e normative vigenti e dei regolamenti interni del Comitato Etico.</p> <p>Presso il centro sperimentale dell’Istituto saranno arruolati circa 20 pazienti entro il 30 giugno 2019 (data stimata), detto numero sarà soggetto alla procedura di reclutamento competitivo del Promotore. L’arruolamento dei pazienti si arresterà nel momento in cui il numero totale dei pazienti specificato nel Protocollo sarà stato reclutato presso i centri partecipanti. In riferimento a ciò, lo Sperimentatore e l’Istituto sono autorizzati a reclutare fino a quaranta (40) pazienti, a condizione che CRO verifichi la correttezza e l’accuratezza dei dati raccolti per i primi venti (20) pazienti arruolati. Il numero complessivo massimo di pazienti arruolati, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di circa cinque mila (5.000) pazienti.</p>

Because this a multicenter study with competitive enrollment, the number of patients per center may vary, up or down, as a function of the enrollment capacity of each.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Institution's Research Center may be agreed in advance by the Investigator and the Sponsor through CRO. The Investigator has the responsibility of notifying the Ethics Committee of an increase. It is agreed that the increase in the number of patients to be enrolled at the Research Center, made under the aforementioned conditions, does not require the stipulation of an amendment to this Agreement; the financial conditions per patient agreed in this Agreement shall be applicable to all additional patients.

Institution and Investigator acknowledge that Sponsor and CRO reserve the right to limit entry or enrollment of patients at any time on written notice to Investigator.

The Sponsor, through CRO, shall notify the Investigator in writing of the date enrollment closes, because the total number of patients required internationally is reached, or because the stipulated time frames have expired, or for other reasons and the Investigator shall therefore be obliged to perform the Study only on those patients already enrolled on the date of such notification.

The Sponsor and/or CRO shall not have any liability and shall not pay any compensation for patients enrolled by the Investigator, at his initiative, beyond the total number agreed or on a date after the one of the notification of termination of the enrollment.

Essendo uno studio multicentrico 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'Istituto, dovrà essere preventivamente concordato tra lo sperimentatore ed il promotore attraverso CRO. Lo sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al comitato etico. Resta inteso che l'aumento del numero di pazienti da arruolare presso il Centro sperimentale, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto di modifica alla presente convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella presente Convenzione si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi. Lo Sperimentatore riconosce che il Promotore e CRO si riservano il diritto di limitare l'ingresso o l'arruolamento dei pazienti in qualsiasi momento a mezzo comunicazione scritta inviata allo Sperimentatore. Il promotore, attraverso CRO, comunicherà tempestivamente per iscritto allo sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, considerato il raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o considerata la scadenza dei tempi previsti, o considerate altre motivazioni e lo sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere lo Studio solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il promotore e/o CRO 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 conclusione dell'arruolamento.

<p style="text-align: center;">Art. 4 <i>The Parties' obligations</i></p>	<p style="text-align: center;">Art. 4 <i>Obbligazioni delle Parti</i></p>
<p>4.1 The Sponsor agrees: To comply with all the instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee opinion.</p> <p>a) For the performance of the Study the Sponsor agrees furthermore to supply free of charge the media necessary for the recording and collection of data and other material which may be stipulated in the Protocol or in any case necessary for carrying it out (comprising Case Report Forms for the recording of Study data). Since this is an observational, non-interventional study, Sponsor is not responsible for providing any medications or other supplies for the diagnosis or treatment of subjects in the Study.</p> <p>b) To pay the following to the Institution:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fixed charges for overhead expenses (Ethics Committee fee): as stipulated by current regulations at the Institution, corresponding to € 2.500,00. The Institution acknowledges that they were already paid to it by bank transfer on the 7 July 2016. - The amounts indicated below, based on the work performed, to cover the costs derived from and/or generated by the Study for all eligible and assessable patients included pursuant to the Protocol and for whom the respective CRF ("Case Report Form") shall be submitted, completed and deemed valid by the CRO (amounts in euros, excluding VAT). The maximum total compensation per completed, assessable patient shall be 3800 euros. 	<p>4.1 Il promotore conviene: di osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.</p> <p>a) Per l'esecuzione dello Studio il Promotore conviene inoltre di fornire gratuitamente i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa (ivi compresi i Moduli di Segnalazione dei Dati [<i>Case Report Form</i> o CRF] per la registrazione dei dati dello Studio). Trattandosi di uno studio osservazionale non interventistico, il Promotore non è responsabile di eventuali medicazioni o altro da dispensare ai fini della diagnosi o del trattamento dei soggetti facenti parte dello Studio</p> <p>b) di corrispondere all'Istituto quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oneri fissi per spese di carattere generale (oneri fissi del Comitato Etico): nella misura prevista dal regolamento vigente presso l'Istituto, corrispondente a € 2.500,00. L'Istituto riconosce che sono stati già pagati ad esso tramite bonifico bancario sul 7 Luglio 2016. • A copertura dei costi derivanti e/o generati dallo Studio, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata il relativo CRF ("<i>Case Report Form</i>") completato e ritenuto valido da CRO, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di 3.800 euro.

Visit	Number of visit per Subject	Per visit fee	Visita	Numero di visite per Soggetto	Compensi da confermare
<i>Baseline</i>	1	370 €	<i>Informazioni di base a inizio dello Studio</i>	1	370 €
<i>Follow-up visits</i>	Up to 14	245 €	<i>Visite di follow-up</i>	Fino a 14	245 €

*Study assessments will be collected at baseline and every 6 months by the investigator. As part of routine care subject can have more or less than two hospital visits a year. The maximum number of study visits to be performed in relation to Study data collection will be two per year, over a Study period of seven (7) years, fourteen (14) visits in total. Investigators will be required to enter a Study Visit in the EDC at least every 6 months, regardless of the frequency at which a subject visits the investigator's clinic (which should be driven by local procedures for routine clinical practice and not influenced by the Study).

NB: Adverse Events of Special Interest [AESI] form completion remuneration is included in the total amount of each visit and the EDC completion fees.

Study Schedule (the dates below could be modified upon written notification from the CRO to Entity/Investigator)

First Subject in: March 2015
 Last Subject in: 28 June 2019
 Enrollment duration: 5 years
 Follow-up duration: maxi. 7 years - mini. 2 years
 Last subject Last Visit: 30 June 2021
 Database lock: 15 August 2021

The Parties agree that payments will be made only for the actual number of visits completed in accordance with the Protocol

*Le informazioni di studio saranno raccolte da parte dello sperimentatore alla visita basale e ogni 6 mesi. Come da prassi clinica il paziente può fare più o meno di due visite ospedaliere all'anno. Il numero massimo di visite di studio da eseguire in relazione alla raccolta dei dati di Studio saranno due per anno, per un periodo di studio di sette (7) anni e quattordici (14) visite in totale. Agli sperimentatori sarà richiesto di inserire una visita di studio nell'EDC almeno ogni 6 mesi, indipendentemente dalla frequenza con cui un paziente si reca al centro (che dovrebbe essere guidata da procedure locali per la pratica clinica di routine e non influenzato dallo studio).

NB: il compenso per il completamento del modulo sugli Eventi Avversi di Speciale Interesse [AESI] è incluso nell'importo totale di ciascuna visita e nei compensi per il completamento mediante EDC.

Programma dello Studio (le seguenti date potrebbero essere modificate a mezzo di comunicazione scritta notificata da CRO all'Ente/allo Sperimentatore)

Ammissione primo paziente: marzo 2015
 Ammissione ultimo paziente: 28 giugno 2019
 Durata della registrazione: 5 anni
 Durata del follow-up: massimo 7 anni - minimo 2 anni
 Ultima visita all'ultimo paziente: 30 giugno 2021
 Chiusura della banca dati: 15 agosto 2021

<p>and are inclusive of all costs associated with the Study, including but not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Investigator costs - Other professional fees <p>Payments will only be made for CRFs completed as per the protocol requirements.</p> <p>Payments will be initiated after review of data and resolution of all queries had been completed for the invoiced visits.</p>	<p>Le Parti convengono che i compensi saranno corrisposti esclusivamente in relazione al numero effettivo di visite eseguite in conformità del Protocollo e sono comprensivi di tutti i costi associati allo Studio, ivi compresi a titolo esemplificativo ma non limitativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Costi dello Sperimentatore - Altri compensi professionali <p>I pagamenti saranno effettuati esclusivamente per i Moduli di Segnalazione dei Casi (CRF) completati, secondo i requisiti del protocollo.</p> <p>I pagamenti saranno effettuati dopo aver esaminato i dati e risolto tutte le richieste di delucidazioni per le visite fatturate.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - With the exception of the expense contribution, there shall be no compensation for violations of the inclusion criteria, or in any case of incorrect or incomplete compliance with the Protocol. The amounts cited in this article shall be paid by Sponsor, through CRO, to the Institution on an annual basis against issuance of a proper invoice by it, based on a report presented by the CRO, such invoice to be sent to the following addresses: <p style="text-align: center;"> MAPI SAS Clinical Operations Att: Anaïde Adamian Study N° 3629 27 rue de la Villette 69003 Lyon, France </p> <p>If the Institution is established into the European Union and is a taxable person for VAT, the invoice will specify, "VAT payable by the taxable person to whom the services are supplied" (article 196 Council Directive 2006/112/EC).</p> <p>Invoices shall set out the site number and the Study reference number and be made out in the name of MAPI SAS to the attention of its Contact Person. The payments by CRO include compensation for all agreed expenses</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 dal Promotore, attraverso CRO, all'Istituto su base annua a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato da CRO, da inviare ai seguenti indirizzi: <p style="text-align: center;"> MAPI SAS Clinical Operations Att.: Anaïde Adamian Studio N° 3629 27 rue de la Villette 69003 Lione, Francia </p> <p>Qualora l'Istituto abbia sede nell'Unione Europea e sia un soggetto imponibile ai fini IVA, la fattura recherà la dicitura: "IVA a carico del soggetto imponibile a cui sono forniti i servizi" (art. 196 Direttiva del Consiglio 2006/112/CE).</p> <p>Le fatture recheranno l'indicazione del numero del centro e del numero di riferimento dello Studio e saranno intestate a MAPI SAS, all'attenzione del rispettivo Contatto. I pagamenti da parte di CRO comprendono il compenso per tutte le spese concordate, sostenute dall'Istituto e relative all'esecuzione dello Studio, nonché il</p>

incurred by the Institution, and related to the performance of the Study and for the transfer of any intellectual property rights developed in performing the Study.

The Sponsor, through CRO, shall arrange payment of the invoice issued by the Institution within 60 days of the date of the invoice through a bank transfer in accordance with the following bank details:

Payee Details	
Payee Name	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
IBAN N°	IT86P01005046000000002 18030
BIC/SWIFT	BNLIITRR

In case the Institution needs further information, CRO can be reached at entyvio401study@entyviopass.com.

4.2 The Institution and the Investigator shall follow all the instructions, directives, and recommendations specified in the opinion of the Ethics Committee.

All documentation and other records (whether in written or electronic format) related to the Study which shall remain in the possession of the Institution and/or Investigator shall be kept in a secure location in accordance with Good pharmacoepidemiology practice for no less

compenso per la cessione di eventuali diritti di proprietà intellettuale sviluppatasi durante l'esecuzione dello Studio.

Il Promotore, attraverso CRO, provvederà a saldare la fattura emessa dall'Istituto entro 60 giorni dalla data della stessa mediante bonifico bancario alle seguenti coordinate:

Dati del beneficiario	
Nome del beneficiario	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
IBAN	IT86P01005046000000002 18030
BIC/SWIFT	BNLIITRR

Qualora l'Istituto richieda ulteriori informazioni, CRO può essere raggiunta all'indirizzo entyvio401study@entyviopass.com

4.2 L'Istituto e lo sperimentatore osserveranno tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del comitato etico.

Tutta la documentazione e altri archivi (in formato cartaceo o elettronico) inerenti allo Studio di cui l'Istituto e/o lo Sperimentatore rimarranno in possesso, dovranno essere conservati in un posto sicuro in conformità della Buona Pratica di Farmacoepidemiologia per un periodo non inferiore al più lungo tra: (i) cinque (5) anni

than for the longer of: i) five (5) years after conclusion of the Study at all sites; or ii) the period of time set forth in the Protocol or otherwise required by applicable Italian law. In no event, including without limitation the expiration of the foregoing retention period, shall Institution or Investigator remove from the Research Center or destroy any documentation relating to the Study without the prior written consent of Sponsor. Sponsor shall be informed in writing of any change of address or relocation of any Study-related documentation.

4.2 The Parties acknowledge and agree the Sponsor is a third party beneficiary under this Agreement and shall have full right to enforce any and all obligations owed to it as though it were a party to the Agreement. Furthermore, the Institution and Investigator expressly agree that to the extent Sponsor is not able to enforce its rights as a third-party beneficiary, Institution and Investigator will grant CRO the benefit of Sponsor's rights to transfer such rights and benefits to the Sponsor. In particular, some of these important rights include, but are not limited to, publication, confidentiality and intellectual property rights.

4.3 Investigator acknowledges and agrees that any decisions or advice relating to the medical care and management of the subject (including without limitation decisions to prescribe, supply, or administer any medication), shall be taken by the Investigator (or other qualified physician acting under the supervision of the Investigator), in the exercise of reasonable medical judgment and in consultation with the subject, independently of whether or not such subject participates in the Study.

a partire dalla conclusione dello Studio presso tutti i centri clinici; o (ii) il periodo di tempo stabilito dal Protocollo o altrimenti richiesto dalla Legge italiana in vigore.

In alcun caso, ivi compresa a titolo esemplificativo ma non esaustivo la scadenza del periodo di conservazione, l'Istituto o lo Sperimentatore rimuoveranno dal Centro sperimentale o distruggeranno alcuna documentazione relativa allo Studio senza il previo consenso scritto del Promotore.

Il Promotore sarà informato per iscritto di eventuali variazioni di indirizzo o trasferimenti di qualsiasi documentazione correlata allo Studio.

4.2 Le Parti riconoscono e convengono che il Promotore sia un terzo beneficiario ai sensi della presente Convenzione e avrà pieno titolo di imporre qualsiasi e ogni obbligo nei propri confronti come se fosse una parte della Convenzione. Inoltre, l'Istituto e lo Sperimentatore convengono espressamente che nella misura in cui il Promotore non sia in grado di far valere i propri diritti quale terzo beneficiario, l'Istituto e lo Sperimentatore concederanno a CRO di avvalersi dei diritti del Promotore per consentire alla stessa di trasferire tali diritti e benefici al Promotore. In particolare, tra questi importanti diritti vi sono, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la pubblicazione, la riservatezza e i diritti di proprietà intellettuale.

4.3 Lo Sperimentatore riconosce e conviene che qualsiasi decisione o consulenza in relazione alle cure mediche e alla gestione del soggetto (ivi comprese, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, le decisioni relative alla prescrizione, alla fornitura o alla somministrazione di eventuali farmaci), dovrà essere presa dallo Sperimentatore (o da altro medico qualificato che agisca sotto la supervisione dello Sperimentatore), nel quadro di un giudizio medico ragionevole e in consultazione con il soggetto, indipendentemente dal fatto che il soggetto partecipi allo Studio.

<p style="text-align: center;">Art. 5</p> <p style="text-align: center;"><i>Responsibility regarding the processing of patient personal data</i></p> <p>Pursuant to and for all the effects of Legislative Decree 196/2003 “Personal data protection code,” as well as the Decision of the Regulatory Authority (Dec. 52 of 24 July 2008) the Institution, the Sponsor and CRO are, each for the areas for which they are responsible, the independent holders of the patients’ personal data related to the performance of the Study subject to this Agreement.</p> <p>The Person responsible for processing the data of which the Institution is the holder is the Investigator cited in Art. 2, above. , Before starting the Study, Investigator must obtain the required written informed consent document signed by each patient, the form of which must have been approved by the Sponsor, which shall also be provided pursuant to and for the effects of Legislative Decree 196/03. The Institution shall be responsible for safekeeping of such consent documents.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 5</p> <p style="text-align: center;"><i>Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</i></p> <p>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’Istituto, il promotore e CRO sono, ciascuno per gli ambiti di propria responsabilità, titolari autonomi dei dati personali del paziente correlati allo svolgimento dello Studio oggetto della presente Convenzione.</p> <p>Responsabile del trattamento dei dati dei quali l’Istituto è titolare è lo sperimentatore di cui al precedente art. 2. Lo Sperimentatore, prima di iniziare lo Studio, deve acquisire il prescritto documento di consenso informato scritto firmato da ogni paziente, il cui modulo dovrà essere approvato dal Promotore, che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.Lgs. n. 196/03. L’Istituto sarà responsabile della custodia di tali documenti di consenso.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 6</p> <p style="text-align: center;"><i>Personal data of the Parties</i></p> <p>The Parties acknowledge that Decree Law no. 201 of 6 December 2011 converted with modifications, by Law 22 December 2011 no. 214, at art. 40, reformulates the definitions of “personal data” and “interested party” contained in the Privacy Code (4) by establishing that those of “legal persons, entities, and associations” are not personal data, and that the latter are not deemed “interested parties” for the purposes of applying this Code.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 6</p> <p style="text-align: center;"><i>Dati personali delle parti</i></p> <p>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 “dati personali” 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 presente codice.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 7</p> <p style="text-align: center;"><i>Secrecy, - Data publication policy, Ownership of the data and the Results</i></p> <p>Except as stipulated by this article 7, the Institution undertakes to keep secret for a minimum of ten years following completion/earlier termination of the Study all data, news, and information provided by the Sponsor or CRO or any representative of either of them relating to or for the</p>	<p style="text-align: center;">Art. 7</p> <p style="text-align: center;"><i>Segretezza, politica di pubblicazione dei dati, proprietà dei dati e dei risultati</i></p> <p>Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l’Istituto s’impegna a mantenere segreti per un minimo di dieci anni in seguito al completamento/alla conclusione anticipata dello Studio tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore o dalla CRO o da qualsiasi dei rispettivi</p>

performance of the Study, together with all data and information generated by the Investigator and/or Institution in connection with the Study (all of the aforementioned data, news and information to be deemed the sole property and confidential information of Sponsor) and not to disclose it to anyone, except upon written consent from the Sponsor, and it further undertakes not to use them for a purpose other than that inherent to the Study.

The Institution further undertakes to extend such obligation to the Investigator and all other persons who, for any reason, must become aware of such data, news, and information.

Without prejudice to the aforesaid, the disclosure of the information to the following is authorized:

- To the members of the Ethics Committee;
- To the Regulatory Authorities;
- If the information must be made public pursuant to a mandatory regulatory provision or by order of a public authority, provided that the Institution gives the Sponsor timely notification thereof;
- If the information enters the public domain because of the Sponsor

The Parties agree on the need to ensure the dissemination and publication of the Study results in a consistent and responsible manner.

The Sponsor, pursuant to Ministry of Health Circular no. 6 of September 2, 2002, agrees to make the results of the Study public, in a timely fashion, as soon as available from all the centers who have participated in it and in any case by no later than 12 months from its conclusion.

Pursuant to art. 5 paragraph 3. c) of Decree 12 May 2006, the Investigator must be granted the right to disseminate and publish the Study results obtained at the Research Center and, pursuant to current law regarding the confidentiality of sensitive data and

rappresentanti in relazione alla o per l'esecuzione dello Studio, unitamente a tutti i dati e a tutte le informazioni generate dallo Sperimentatore e/o dall'Istituto in relazione allo Studio (tutti i dati, le notizie e le informazioni di cui sopra devono essere considerate di esclusiva proprietà e informazioni riservate del Promotore) e a non rivelarle a chicchessia, se non dietro previo consenso scritto del promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente allo Studio.

L'Istituto s'impegna altresì ad estendere tale obbligo allo Sperimentatore 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'Istituto ne dia tempestivamente comunicazione al promotore.
 - qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del promotore.
- Le parti concordano sulla necessità di garantire la diffusione e divulgazione dei risultati dello Studio in modo coerente e responsabile.

Il promotore, anche ai sensi della circolare del Ministero della salute n. 6 del 2 settembre 2002, conviene di rendere pubblici i risultati dello Studio, 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.

Allo sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del decreto 12 maggio 2006, deve essere concesso il diritto alla diffusione e pubblicazione

intellectual property protection, there should not be prohibitions against dissemination and publication by the Sponsor, other than those contained in the Protocol and the present Agreement accepted and signed by the Investigator.

Inasmuch as the Study are being performed in many centers internationally, according to scientific standards the publication of the results obtained at an individual Study center may not occur before the multicenter publication, in order for all the data from all the participating centers to be received, processed, and analyzed. If such publication does not occur within twelve (12) months from the full completion of the Study, the Investigator may present or publish the results obtained at the Research Center, upon prior consent from the Sponsor; consent may not be denied without reasonable grounds.

To that end, before any publication or disclosure of the results, the Investigator shall provide the Sponsor, at least sixty (60) days before the submission of the publication and/or the presentation, a draft of the publication and/or presentation (whether referring to attendance at a conference, or written articles).

The Sponsor shall have a period of 45 days from receipt of the final manuscript proposed to review it, and it shall have the right, in that period of time, to (a) inform Investigator in writing of any changes or deletions necessary to protect Sponsor's confidential and proprietary technical information and Investigator hereby agrees to make any such changes or deletions prior to publication; and (b) to require a delay in the publication or the disclosure if the review of the final manuscript reveals evidence that would support a patent filing.

Ownership of the rights on the results of the Study and any and all inventions or discoveries, whether patentable or not, which are conceived or reduced to practice during the course of the Study by Investigator or Institution, any sub-investigator or any of Institution's

dei risultati dello Studio ottenuti presso il Centro sperimentale e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela della proprietà intellettuale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del promotore, diversi da quelli contenuti nel protocollo e nella presente Convenzione accettati e sottoscritti dallo sperimentatore. Poiché lo Studio si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro dello studio non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti.

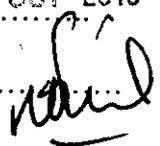
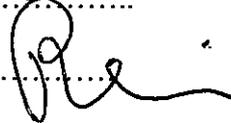
Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa dello Studio, lo sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso il Centro sperimentale, previo consenso del promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi. A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo sperimentatore dovrà fornire al promotore, con un anticipo di almeno 60 giorni rispetto alla 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 (a) informare lo Sperimentatore per iscritto di eventuali modifiche o cancellazioni necessarie alla tutela delle informazioni riservate e tecniche di proprietà del Promotore e lo Sperimentatore con la presente conviene di effettuare dette modifiche o cancellazioni prima della pubblicazione; e (b) 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>employees or agents belongs exclusively to the Sponsor.</p> <p>o Institution or Investigator shall promptly notify CRO in writing of any such invention or discovery and shall fully cooperate with Sponsor and CRO to vest rights therein in Sponsor and to obtain patents or other legal protections thereon.</p>	<p>La titolarità dei diritti sui risultati dello Studio e ogni e qualsiasi invenzione o scoperta, suscettibile di brevetto o meno, sviluppata o implementata nel corso dello Studio da parte dello Sperimentatore o dell'Istituto, o di eventuali sub-sperimentatori o qualsiasi dipendente o agente dell'Istituto spetta in via esclusiva al promotore. L'Istituto o lo Sperimentatore notificheranno prontamente a CRO per iscritto qualsiasi invenzione o scoperta e coopereranno pienamente con il Promotore e la CRO al fine di permettere al Promotore di acquisire i diritti di cui al presente e di ottenere brevetti o altre relative tutele legali.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 8 <i>Insurance Coverage</i></p> <p>Given the observational nature of the study proposed, no specific insurance policy is required.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 8 <i>Copertura assicurativa</i></p> <p>Data la natura osservazionale dello studio proposto non è richiesta una polizza assicurativa specifica.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 9 <i>Effective period of the agreement</i></p> <p>The Parties agree that this Agreement shall be valid from the date of the last signature on it, and it shall remain in effect through the closure of the Research Center at the Institution.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 9 <i>Decorrenza del contratto</i></p> <p>Le Parti convengono che la presente Convenzione avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del centro sperimentale presso l'Istituto.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 10 <i>Termination – Early cancellation</i></p> <p>The Sponsor or CRO reserve the right to terminate the Agreement at any time for any reason. The Institution reserves the right at any time, upon 30 days' advance written notice, to terminate the Agreement, (such advance notice to be sent through registered delivery or certified mail with return receipt requested and it shall be effective from the time received by the CRO)</p> <p>because of gross and documented breach by the CRO and the CRO fails to remedy that breach where it is capable of remedy within 30 days of a written notice from the Institution specifying the breach and requiring its remedy.</p> <p>In case of early cancellation of the Study, the Sponsor, through CRO, shall reimburse the Institution for the expenses and</p>	<p style="text-align: center;">Art. 10 <i>Recesso - Risoluzione anticipata</i></p> <p>Il Promotore e CRO si riservano il diritto di risolvere la Convenzione in qualsiasi momento per qualsiasi ragione. L'Istituto si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di risolvere la Convenzione stessa, (tale preavviso dovrà essere inoltrato a mezzo lettera raccomandata a/r o posta elettronica certificata e avrà effetto dal momento del ricevimento da parte di CRO) per grave e documentata violazione da parte di CRO e qualora CRO non ponga rimedio a detta violazione ove ne abbia la capacità entro 30 giorni dalla comunicazione scritta inviata dall'Istituto in cui si specifica la violazione richiedendo di porre in atto il relativo rimedio. Al verificarsi della risoluzione anticipata dello Studio, il promotore, attraverso CRO,</p>

<p>compensation effectively accrued through that time in accordance with the budget provisions in this Agreement. If any advance or other payments exceed the amount owed for services performed under the Protocol, Institution shall promptly return the excess balance to CRO.</p>	<p>corrisponderà all'Istituto i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento nel rispetto delle disposizioni relative al budget previste dalla presente Convenzione. Qualora eventuali anticipi o altri pagamenti eccedano l'importo dovuto per i servizi erogati ai sensi del Protocollo, l'Istituto restituirà prontamente l'importo in eccedenza a CRO.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 11 <i>Debarment certification</i></p> <p>Institution and Investigator hereby certify that neither of them, nor any of their employees, agents, sub-investigators, contractors, or any other person or entity used in any capacity in connection with the Study has been debarred by the US Food and Drug Administration under the provisions of the Generic Drug Enforcement Act of 1992 or otherwise prohibited from participation in the pharmaceutical industry or clinical research by a relevant regulatory authority. If any such person or entity becomes debarred or is the subject of a debarment proceeding at any time during this Study, Institution and/or Investigator shall immediately notify CRO in writing. Promptly upon the completion of this Study, Institution and Investigator shall renew the above certification by means of a written statement provided to CRO.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 11 <i>Certificato di interdizione</i></p> <p>L'Istituto e lo Sperimentatore certificano con il presente che né loro, né alcuno dei rispettivi dipendenti, agenti, sub-sperimentatori, appaltatori, né alcun altro soggetto o entità in qualsiasi capacità in relazione allo Studio siano stati interdetti dall'agenzia statunitense per i medicinali e l'alimentazione ("FDA", Food and Drug Administration) ai sensi della legge sull'applicazione delle misure relative ai farmaci generici (Generic Drug Enforcement Act) del 1992 o altrimenti soggetti a divieto di operare nel settore farmaceutico o della ricerca clinica dalla competente autorità di regolamentazione. In caso qualsiasi soggetto o entità divenga interdetta o soggetta a procedura di interdizione in qualsiasi momento nel corso dello Studio, l'Istituto e/o lo Sperimentatore notificherà immediatamente comunicazione scritta a CRO. Al completamento dello Studio, l'Ente e lo Sperimentatore rinnoveranno tempestivamente la suddetta certificazione fornendo dichiarazione scritta al CRO.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 12 <i>Registratin and Revenue stamps</i></p> <p>This document is subject to registration only in case of use. Revenue stamps are paid for by the Sponsor.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 12 <i>Registrazione e bolli</i></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 style="text-align: center;">Art. 13 <i>Competent jurisdiction and applicable law</i></p> <p>The law applicable to this Agreement shall be that of the Italian State.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 13 <i>Foro competente e normativa applicabile</i></p> <p>La normativa applicabile alla presente Convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante</p>

<p>For any dispute arising from the application or interpretation of this Agreement, the Forum of Palermo shall be exclusively competent, to the express exclusion of any other Forum, general or optional.</p>	<p>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.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 14</p> <p style="text-align: center;"><i>Amendments and supplements</i></p> <p>Modifications may only be made to this Agreement, upon agreement by the Parties, only by drafting the appropriate written modifications. The Parties reciprocally acknowledge that the Agreement was negotiated in all its parts and therefore the provisions cited in Arts. 1341 and 1342, civil code, are not applicable.</p>	<p style="text-align: center;">Art. 14</p> <p style="text-align: center;"><i>Modifiche ed integrazioni</i></p> <p>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.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 15</p> <p style="text-align: center;"><i>Prevention of Corruption, Compliance with the Law and Obligations of the Parties</i></p> <p>The Sponsor and the Institution agree that the provisions cited in this Agreement do not constitute and may not constitute an incentive or consideration for any intention – past, present, or future – to prescribe, manage, advise, acquire, pay for, reimburse, authorize, approve, or provide any product or service sold or made by the Sponsor.</p> <p>The Institution acknowledges that any support and/or payment by the Sponsor is and shall remain independent of any decision by the Institution related to the choice of medicines by physicians and/or pharmacists who work for and at the Institution.</p> <p>The Parties agree that, they shall not pay or promise to pay and/or authorize the payment, directly or indirectly, of any amount, nor shall they give or promise to give or authorize the donation of any object of value, to any public official, physician, or person associated with a health organization, or anyone else, in order to obtain or maintain business activity or to ensure an improper advantage for the Sponsor or themselves. The Institution states and warrants that it shall respect Italian and any other applicable anti-corruption laws and regulations. Institution and Investigator shall notify Sponsor or CRO</p>	<p style="text-align: center;">Art. 15</p> <p style="text-align: center;"><i>Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi ed obblighi delle parti</i></p> <p>Il promotore e l'Istituto 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.</p> <p>L'Istituto riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Istituto relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Istituto.</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, o chiunque altri, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore o se stessi.</p> <p>L'Istituto dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana e qualsiasi</p>

<p>immediately upon becoming aware of any breach of their obligations under this article.</p>	<p>altra legge applicabile in materia di anticorruzione. L'Istituto e lo Sperimentatore notificheranno immediatamente al Promotore o a CRO se vengono a conoscenza di qualsiasi violazione dei rispettivi obblighi ai sensi del presente articolo.</p>
<p>Read, approved, and signed</p> <p>For the Institution: AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE DI PALERMO</p> <p>The Director General Dr. Renato Li Donni</p> <p>Date... 20.12.2016</p> <p>Signature... </p> <p>On behalf of the CRO, MAPI SAS Dr. Xavier FOURNIE, Corporate Medical Director,</p> <p>Date... 25 OCT 2016</p> <p>Signature... </p> <p>Having had sight of and accepted: Investigator responsible for the Study</p> <p>Dr. Maria Cappello</p> <p>Date... 20 DEC 2016</p> <p>Signature... </p>	<p>Letto, approvato e sottoscritto</p> <p>Per l'Istituto: AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE DI PALERMO</p> <p>Il Direttore Generale Dr. Renato Li Donni</p> <p>Data... 20.12.2016</p> <p>Firma... </p> <p>Per conto di CRO, MAPI SAS Dott. Xavier FOURNIE, Direttore medico del gruppo,</p> <p>Data... 25 OCT 2016</p> <p>Firma... </p> <p>Dopo aver preso visione e accettato Lo Sperimentatore responsabile dello Studio Dott.ssa Maria Cappello</p> <p>Data... 20 DEC 2016</p> <p>Firma... </p>

