

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



Deliberazione n. **409**

del **19-05-16**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società Intercept Pharmaceuticals per lo svolgimento di uno studio di fase 3b, studiomulticentrico di fase 3b, in doppio cieco randomizzato controllato con placebo sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultati clinici in pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva" - codice eudract 2014-005012-42- responsabile Prof. P. Almasio -

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p> <p>Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
---	---

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

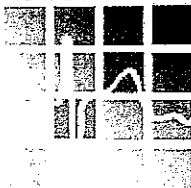
Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Nominato con D.P.R.S. n. 211/2014

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

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



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



Delibera n. 409 del 19-05-16

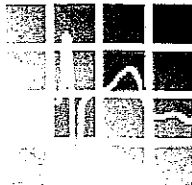
IL DIRETTORE GENERALE

- 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 17.02.2016 relativamente allo svolgimento dello studio dal titolo: studio multicentrico di fase 3b, in doppio cieco randomizzato controllato con placebo sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultati clinici in pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva" - codice eudract 2014-005012-42- responsabile Prof. P. Almasio -

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 Intercept Pharmaceuticals per lo svolgimento di uno studio di fase 3b, studiomulticentrico di fase 3b, in doppio cieco randomizzato controllato con placebo sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultati clinici in pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva" - codice eudract 2014-005012-42- responsabile Prof. P. Almasio -

Il Prof. P. Almasio ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

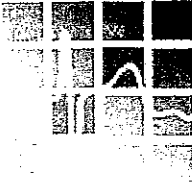
- Acquisto attrezzature
- Borse di studio

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

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>19-05-16</u> e fino al <u>17-06-16</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

<p style="text-align: center;">CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" E INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</p> <p style="text-align: center;">"Studiomulticentrico di fase 3b, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo sulla valutazione delleffetto dell'acido obeticolico sui risultaticlinici in pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva "</p> <p style="text-align: center;">Codice EudraCT n° 2014-005012-42</p> <p style="text-align: center;">PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"</p>	<p style="text-align: center;">AGREEMENT BETWEEN THE AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" ["PAOLO GIACCONE" POLYCLINIC UNIVERSITY HOSPITAL] AND INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC. CONCERNING CONDITIONS AND PROCEDURES FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL "A Phase 3b, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Effect of Obeticolic Acid on Clinical Outcomes in Subjects with Primary Biliary Cirrhosis"</p> <p style="text-align: center;">EudraCT CODE 2014-005012-42</p> <p style="text-align: center;">AT THE AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"</p>
Premesso	Whereas
<p>- Che con istanza in data 7 Ottobre 2015, la Società Intercept Pharmaceuticals, Inc, con sede legale ed uffici in 450 W. 15th, Suite 505, New York, NY 10011 USA CF. e P.I. N. 22-3868459 ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3b "Studio Multicentrico di fase 3b, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultati clinici in pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva", Prot. 747-302, Codice EudraCT n° 2014-005012-42 (di seguito la "Sperimentazione");</p>	<p>- With application dated 7 October 2015, Intercept Pharmaceuticals, Inc, with registered offices in 450 W. 15th, Suite 505, New York, NY 10011 USA Tax ID and VAT No. 22-3868459, has requested the relevant authorization to perform the Phase 3b Clinical Trial "A Phase 3b, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Effect of Obeticolic Acid on Clinical Outcomes in Subjects with Primary Biliary Cirrhosis", Prot. 747-302 EudraCT Code 2014-005012-42 (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 17 Febbraio con verbale n. 2/2016;</p>	<p>- the competent Comitato Etico Palermo 1 [Ethics Committee of Palermo 1] issued a favorable opinion for the issuance of the authorization, in accordance with Legislative Decree no. 211 of June 24, 2003 and pursuant to other applicable laws in force on the subject at its meeting on 17 February 2016, with report no. 2/2016;</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 may only be launched if the Competent Authority has not communicated any motivated objections within the legal time frames;</p>

<p>- Che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.</p>	<p>- Clinical trials involving patients within all Department of Internal Medicine and Medical Specialties facilities may only be conducted in full respect for human dignity and basic rights as set out within the "Helsinki Treaty" and any subsequent amendments, "Good Clinical Practice" (GCP) regulations issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by these same organizations), in implementation of the provisions of the Council of Europe Agreement for the protection of human rights and the protection of human dignity in the application of biology and medicine agreed in Oviedo on April 4, 1997 and, finally, as per Italian medical ethics codes for health professions and relevant Regulations in force.</p>
TRA	BETWEEN
<p>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.</p>	<p>The "Paolo Giaccone" Polyclinic University Hospital (hereinafter referred to as the "Hospital") with offices in Palermo, Via del Vespro 129, Tax ID/VAT no. 05841790826, in the person of the General Manager Dr. Renato Li Donni.</p>
E	AND
<p>La Società Intercept Pharmaceuticals, Inc (di seguito per brevità "Promotore" con sede legale in 450 W. 15th, Suite 505, New York, NY 10011 USA, P.I. e C.F. n. 22-3868459 , rappresentata dal Dr. Cathi Sciacca, Vice President, Clinical Operations.</p>	<p>Intercept Pharmaceuticals, Inc (hereinafter referred to as the "Sponsor") with registered office at 450 W. 15th, Suite 505, New York, NY 10011 USA, VAT no. and Tax ID no. 22-3868459 , represented by Dr. Cathi Sciacca, Vice President, Clinical Operations.</p>
<p>SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</p>	<p>HEREBY AGREE AND STIPULATE AS FOLLOWS</p>
Art. 1 Premesse	Article 1 – Recitals
<p>Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.</p>	<p>The recitals and any attached documents form an integral part of this contract.</p>
Art. 2 – Referenti della Sperimentazione	Article 2 – Trial Contacts
<p>L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof./Dott Piero Luigi Almasio in servizio presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, in qualità di Sperimentatore Principale.</p>	<p>Upon his or her formal acceptance, the Hospital appoints as the Director of the Trial referenced in the recitals, Dr./Prof. Piero Luigi Almasio, who is in service at Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Department of Internal Medicine and Medical Specialties in the role of Principal Investigator.</p>

<p>Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà Dott. David Shapiro 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.</p>	<p>The technical and scientific contact person for the Trial on behalf of the Sponsor will be Dr. David Shapiro, 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.</p>
<p>L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso L'Azienda, da parte del personale del Promotore, o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione. I supervisori avranno il diritto di rivedere, verificare e copiare tutti i dati della Sperimentazione. L'Azienda dovrà anche permettere alle autorità di regolamentazione (tra cui l'AIFA e la FDA) l'accesso al sito della Sperimentazione per effettuare interviste o ispezioni durante e dopo il completamento della Sperimentazione. L'Azienda dovrà fornire documenti e informazioni come richiesto dall'AIFA o dalla FDA.</p>	<p>The Hospital accepts that monitoring visits will be carried out at the Hospital by the staff of the Sponsor or a third-party company appointed by the Sponsor, in order to verify that the Trial is being conducted properly. Monitors shall have the right to review, verify and copy all Trial data. The Hospital shall also allow regulatory authorities (including the AIFA and the FDA) with access to the Trial site to perform audits or inspections during and after completion of the Trial. The Hospital shall provide documents and information as requested by the AIFA and/or the FDA.</p>
<p>L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p>The Hospital furthermore accepts any auditing visits that will be performed there, by staff of the Sponsor or a third-party company designated by the Sponsor, in order to verify that the Trial is being conducted properly.</p>
<p>Art. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti</p>	<p>Article 3 – Start of Trial and number of patients</p>
<p>La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p>	<p>The Trial will start after the necessary authorizations have been obtained pursuant to the laws in force and internal regulations.</p>
<p>Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 3 pazienti entro il Febbraio 2017 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 350 pazienti.</p>	<p>Approximately 3 patients will be enrolled at the Hospital's trial site by February 2017 (estimated date). There will be a maximum total number of 350 patients at all participating sites worldwide.</p>
<p>Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.</p> <p>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</p>	<p>This being a Multi-site Trial with competitive enrollment, the number of patients per site may be greater or fewer, depending on the enrollment capacity of each.</p> <p>The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Hospital's trial site must be agreed upon in advance between the Investigator and the Sponsor. The Investigator must inform the Ethics Committee of any increase. It is understood that any increase in the caseload per the terms above does not require that this Agreement be amended; the financial terms per patient agreed to herein will apply to all</p>

<p>presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.</p>	<p>additional patients.</p>
<p>Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei termini previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione. Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione dell'arruolamento.</p>	<p>The Sponsor shall promptly inform the Investigator in writing of the enrollment closure date, either because the total number of patients required internationally has been achieved or because the scheduled deadlines have elapsed, and the Investigator shall therefore be obliged to only conduct the Trial on those patients who have already been recruited by the date of the above notification.</p> <p>The Sponsor will have no responsibility and will not pay any compensation for patients enrolled by the Investigator, on his/her own initiative, beyond the maximum number agreed to or on a date after notice of the end of enrollment has been given.</p>
<p>Art. 4 Obbligazioni delle parti</p>	<p>Article 4 – Obligations of the parties</p>
<p>4.1 Il Promotore si impegna:</p>	<p>4.1 The Sponsor undertakes:</p>
<p>a) A fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgvo 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007), ovvero, acido obeticholico compresse da 5 mg e 10 mg /Placebo ("Farmaco della Sperimentazione") nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I Farmaci della Sperimentazione debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del Farmaco della Sperimentazione adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato." L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della sperimentazione, stessa, con spesa a carico del</p>	<p>a) to provide to the Hospital, at its own expense, through the Pharmacy (pursuant to Art. 20, paragraph 2, of Legislative Decree 211/03, as amended) the investigational medical products (IMP and PeIMP as specified within the protocol and in accordance with the definition of the Ministerial Decree of December 21, 2007), that is, obeticholic acid tablet 5 and 10 mg / matching placebo (the "Trial Drug"), in the quantities and methods required for the conduct of the Trial, packaged and labeled in accordance with the Protocol and applicable legislation. The Trial Drugs must be accompanied by regular transport documentation noting the description of the products, the quantity, batch lot, expiration date, the trial protocol reference, the department they are being sent to, and the name of the trial supervisor. The Hospital Pharmacy shall adopt all necessary measures to properly store the Trial Drug until they are given to the principal investigator, who upon receipt will be the consignee. The consignee will be responsible for keeping a special charge and discharge log, which will be updated on an ongoing basis. The Hospital shall use the investigational products provided by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the Trial, and undertakes to return any leftover stock to the Sponsor at the end of the Trial, at the Sponsor's expense. The Hospital Pharmacy shall take all necessary</p>

<p>Promotore. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei Farmaci della Sperimentazione adottando tutte le necessarie misure. Il Promotore provvederà altresì al ritiro del Farmaco della Sperimentazione non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della sperimentazione. Per l'esecuzione della sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.</p> <p>Resta inteso che il Farmaco della Sperimentazione, le formule e i brevetti a copertura del Farmaco della Sperimentazione sono e rimarranno oggetto di diritti esclusivi da parte del Promotore e, fatta eccezione per l'uso indicato nel Protocollo, il Promotore non cede all'Azienda, esplicitamente o implicitamente, alcun diritto di proprietà industriale ed intellettuale sul Farmaco della Sperimentazione, sulle formule e i brevetti a copertura del Farmaco della Sperimentazione o sui procedimenti/metodi di preparazione o utilizzo dello stesso Farmaco della Sperimentazione, né autorizza l'esercizio di alcuno dei suddetti diritti.</p>	<p>measures to ensure the proper storage of the Trial Drug. Furthermore, the Sponsor will take back all unused, partially used, or expired Trial Drugs during the trial. For the conduct of the Trial, the Sponsor agrees to provide the case report forms and any other materials required for the Trial or otherwise necessary for its conduct free of charge.</p> <p>It is understood that the Trial Drug and the formulas and patents covering the Trial Drug are and remain subject to exclusive rights by the Sponsor and, except for the use indicated in the Protocol, the Sponsor does not grant to the Hospital, explicitly or implicitly, any industrial and intellectual property right to the Trial Drug, its formulas or patents covering the Trial Drug or to the processes/methods of preparation or use of the Trial Drug, nor does it authorize the exercise of any of the above rights.</p>
<p>b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:</p>	<p>b) To be paid to the Hospital as follows:</p>
<p>- 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.</p>	<p>- Fixed costs for expenses of a general nature: to the extent required by the regulations in force at the Hospital, adopted with resolution no. 279 of 3/24/2015 and corresponding to 10% of the total budget allocated for patient enrollment.</p>
<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 come da Appendice 1, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 2,807.44 (1 anno) e € 9,658.85 (2-8 anni) (IVA non applicabile).</p>	<p>As coverage for costs originating and/or generated by the Trial, for every eligible and evaluable patient included and treated according to the Protocol and for whom the relative CRF (Case Report Form) is delivered, completed and deemed valid by the Sponsor, the amounts as indicated in Appendix 1 on the basis of activities carried out (amounts in euros, VAT excluded). The maximum compensation for each completed and evaluable patient will be € 2,807.44 (year 1) and € 9,658.85 (years 2-8) (VAT not applicable).</p>
<p>Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.</p>	<p>These amounts include the costs of any tests and/or procedures explicitly required by the protocol.</p>
<p>- Il Promotore provvederà, comunque, a</p>	<p>- The Sponsor shall moreover reimburse</p>

<p>rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un alterazione causata dalla sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore. 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>the Hospital for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not foreseen in the protocol or subsequent amendments thereto, which are not already covered by the aforementioned compensation, in the event that such activities are necessary following a change caused by the Trial. This reimbursement will only be made on the condition that these activities and the associated costs as per the Hospital's fee schedule are promptly communicated, justified and documented in writing to the Sponsor. There shall be no compensation, except for the expense contribution, for a breach of the inclusion criteria, or in any case of improper and incomplete compliance with the Protocol. The amounts as per this Article shall be paid to the Hospital following issuance of a proper invoice by same, based on the statement submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:</p>
<p>Segreteria amministrativa Comitato Etico:</p> <p>Sig.ra Grazia Scalici Tel/091 6555210 / 091 6555211 Fax/0916553747 E-MAIL bioetica@policlinico.pa.it</p>	<p>Ethics Committee Administrative Secretariat:</p> <p>Sig.ra Grazia Scalici Tel/091 6555210 / 091 6555211 Fax/0916553747 E-MAIL bioetica@policlinico.pa.it</p>
<p>Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:</p> <p>Beneficiario: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"</p> <p>Banca: Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030, Palermo, Italy</p> <p>IBAN : IT86P010050460000000218030 BIC SWIFT : BNLIITRR Riferimento: 747-302 – Dr. Almasio</p> <p>Per ogni informazione relativa alla fatturazione degli studi clinici si prega contattare il:</p> <p>Lorenzo Massimiliano Telephonica: 091 6555524 Fax 091 6555550 E-mail: max uni@yahoo.it</p>	<p>The Sponsor shall settle the invoice issued by the Hospital within 60 days via a bank transfer to the following coordinates:</p> <p>Beneficiary: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"</p> <p>Bank: Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030, Palermo, Italy</p> <p>IBAN : IT86P010050460000000218030 BIC SWIFT : BNLIITRR Reference: 747-302 – Dr. Almasio</p> <p>For all information related to the billing of clinical studies please contact:</p> <p>Lorenzo Massimiliano Telephone: 091 6555524 Fax 091 6555550 E-mail: max uni@yahoo.it</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 della Sperimentazione.</p>	<p>4.2 The Hospital and the Investigator undertake to abide by all instructions, directives and recommendations made in the Ethics Committee opinion. Moreover, the Investigator will keep the Sponsor and the Ethics Committee informed about Trial progress and will notify them of the occurrence of any adverse events or serious side effects during the Trial, directly or indirectly related to the administration of the Trial Drug.</p>
<p>La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.</p>	<p>Trial-related documents remaining in the Hospital's possession, must be stored at a minimum for the period required by current laws (or for a longer period of time if expressly requested by the Sponsor). The Sponsor shall notify the Hospital of the end date of this storage obligation.</p>
<p>4.3 L'Azienda si impegna tramite lo Sperimentatore, a garantire la conduzione della Sperimentazione (a) in conformità alle vigenti disposizioni nazionali e comunitarie in materia, includenti le Linee Guida Tripartite ICH per la buona Pratica Clinica, il D.Lgs. 24.06.2003 n. 211 dal titolo "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico", così come modificato ed integrato dal D.Lgs 06.11.2007 n. 200, le leggi e le regolamentazioni sulla privacy, includenti, ma non limitate alla, Direttiva 95/46/EC sulla protezione dei dati personali e al Decreto Legislativo 196/2003; (b) nel rispetto dei principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica (c) in accordo con i requisiti richiesti dal Comitato Etico; (d) in accordo con le applicabili leggi anti-corrruzione, e (e) secondo il Protocollo trasmesso, visionato ed accettato dallo Sperimentatore, per conto dell'Azienda.</p>	<p>4.3 The Institution agrees to ensure, through the Investigator, that the Trial is conducted in (a) in compliance with Italian and Community provisions in force on the matter, including the ICH Harmonised Tripartite Guideline for good Clinical Practice, Legislative Decree no. 211 of 06/24/2003 entitled "Implementation of Directive 2001/20/EC regarding the application of Good Clinical Practices in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Clinical Use" as amended by Legislative Decree no. 200 of 11/06/2007, data privacy laws and regulations, including but not limited to European Directive 95/46/EC on the Protection of Personal Data and the Legislative Decree 196/2003; (b) in compliance with the ethical and professional principles guiding medical activity,; (c) in accordance with requirements imposed by the Ethics Committee; (d) in accordance with applicable anti-corruption laws, and (e) according to the Protocol that has been transmitted, read and accepted by the Investigator, on behalf of the Institution.</p>
<p>L'Azienda notifica immediatamente al Promotore se un'Autorità Regulatoria ha iniziato un procedimento ispettivo e fornisce</p>	<p>The Institution shall immediately notify the Sponsor if a regulatory authority has started an inspection procedure and, in keeping with</p>

<p>copia, nel rispetto della normativa vigente, della corrispondenza tra L'Azienda e l'Autorità Regolatoria risultante a seguito di tale ispezione.</p>	<p>current legislation, shall provide a copy of the correspondence between the Institution and regulatory authority generated in the wake of such inspection.</p>
<p>L'Azienda garantisce che, alla data della stipula della presente Convenzione:</p>	<p>The Institution warrants that, as of the signing date of this Agreement:</p>
<p>L'Azienda e lo Sperimentatore possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;</p>	<p>the Institution and Investigator meet all the regulatory and legislative requirements needed to conduct the Trial;</p>
<p>all'Azienda non è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche; parimenti, L'Azienda garantisce che nemmeno allo Sperimentatore è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche nei Paesi in cui egli/ella ha prestato la propria attività professionale;</p>	<p>the Institution has not been forbidden or excluded from conducting clinical research; similarly, the Institution warrants that the Investigator likewise has not been forbidden or excluded from conducting clinical research in countries where he/she has conducted his/her professional activity;</p>
<p>né L'Azienda né lo Sperimentatore sono stati coinvolti da autorità governative, regolamentari o giudiziali in indagini, inchieste, denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche.</p>	<p>neither the Institution nor the Investigator has been involved, by way of government, regulatory, or judicial authorities, in currently pending investigations, probes, complaints, or enforcement proceedings in connection with the conduct of clinical research.</p>
<p>L'Azienda garantisce inoltre che per tutta la durata della presente Convenzione, e per i tre anni successivi alla cessazione dei suoi effetti, comunicherà tempestivamente al Promotore la sussistenza di qualsiasi circostanza tale da risultare in una preclusione o un impedimento allo svolgimento delle attività di ricerca clinica.</p>	<p>The Institution furthermore warrants that, for the entire duration of this Agreement and three years after the end of its effects, it will inform the Sponsor in a timely manner of any fact that would exclude or prevent the conduct of clinical research activities.</p>
<p>L'Azienda attesta che da parte propria e dello Sperimentatore non sussiste alcun conflitto di interesse tra le Parti della Convenzione tale da impedire o influenzare il corretto adempimento degli impegni assunti ai sensi della Convenzione stessa. L'Azienda si impegna anche per conto dello sperimentatore ad informare immediatamente il Promotore di eventuali conflitti di interesse sorti successivamente alla sottoscrizione della presente convenzione.</p>	<p>The Institution declares for itself and on behalf of the Investigator that there is no conflict of interest between the Parties to the Agreement that would prevent or influence proper performance of the commitments made by way of this Agreement. The Institution agrees, for itself and on behalf of the investigator, to immediately inform the Sponsor of any conflicts of interest arising after this agreement has been signed.</p>
<p>L'Azienda coinvolgerà nella Sperimentazione persone che a loro conoscenza sono state sanzionate o escluse dall'AIFA, FDA o altre autorità competenti. Nel caso in cui L'Azienda venga a conoscenza che lo Sperimentatore</p>	<p>The Institution shall not engage any person in the Trial whom it becomes aware has been sanctioned or banned by AIFA, FDA, or other competent authority. In the event that the Institution becomes aware that the</p>

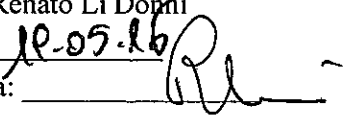

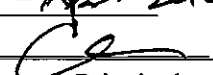
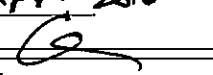
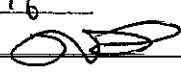
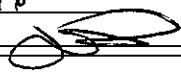
Principale o un membro del Personale della Sperimentazione è stata sanzionata o esclusa dall'AIFA, FDA o altre autorità competenti durante la Sperimentazione, L'Azienda accetta di informare prontamente per iscritto il Promotore.	Investigator or any Trial Personnel has been sanctioned or banned by AIFA, FDA, or other competent authority during the Trial, the Institution agrees to promptly notify the Sponsor in writing.
Art. 5 Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti	Article 5 – Responsibilities regarding the processing of patients' personal data
Ai sensi e a tutti gli effetti del D. Lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/07/08) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione.	Pursuant to Legislative Decree 196/2003 "Personal Data Protection Act", and the Resolution of the Data Protection Authority (Resolution 52 of 7/24/08), the Hospital and the Sponsor are, each within their own sphere of competence, Independent Data Controllers for the data processing operations related to the conduct of the Trial subject of this Agreement.
Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art.2.	The person responsible for processing the data owned by the Hospital is the Trial Manager or Investigator referred to in article 2 above.
Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/03. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.	The Trial Supervisor, before beginning the Trial, must obtain the required written informed consent document from each patient, which must be granted pursuant to and in accordance with Legislative Decree 196/03. The Hospital will be responsible for storing this document.
ART. 6 – Dati personali delle Parti	Article 6 – Parties' Personal Data
Le parti prendono atto che il Decreto Legge n. 201 del 6.12.2011 convertito con modificazioni, dalla Legge 22.12.2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del Codice.	The parties acknowledge that Decree Law no. 201 of 12/6/2011, converted with modifications, from Act no. 214 of 12/22/2011, Art. 40, changes the definitions of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that data of "legal persons, entities, and associations" is not personal data and these must not be considered as "interested parties" for the purposes of applying the Law.
ART. 7 – Segretezza, - Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati	Article 7 – Confidentiality - Policy on publication of data, Ownership of data and Results
Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP 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 e a non rivelarle a chicchesia, se non previo consenso	Without prejudice to the provisions of this article 7, the Hospital, in accordance with Articles 1.16 and 1.21 of the GCP implemented with the Ministerial Decree of 7/15/1997, agrees to keep secret all data, news, and information provided by the Sponsor for the execution of the Trial and to not divulge these to anyone whatsoever except

scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.	with the written consent of the Sponsor, furthermore agreeing not to use the same for any other purpose other than that 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 dati, notizie e informazioni.	The Hospital furthermore agrees to extend this obligation to the Investigators and to any other person who should come to be aware of such data, news and information, for any reason.
Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:	Without prejudice to the above, the disclosure of the information is authorized:
- Ai componenti del Comitato Etico;	- To the members of the Ethics Committee;
- Alle Autorità Regolatorie;	- To the Regulatory Authorities;
- Qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore;	- If the information must be made public in accordance with a mandatory regulation or by order of a public authority, provided that the Hospital informs the Sponsor of this fact in a timely manner;
- Qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore. Poiché il fine ultimo della SPERIMENTAZIONE è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonchè sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.	- If the information is made public by the Sponsor. Since the ultimate goal of the TRIAL is to increase the understanding of the disease, the investigational active ingredient, as well as the risk-benefit ratio for the patient, the Parties agree to the need to ensure the widest distribution and dissemination of the results in a consistent and responsible manner.
Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della SPERIMENTAZIONE, in maniere tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.	The Sponsor, pursuant to the Ministry of Health Memo no. 6 of September 2, 2002, shall make the results of the TRIAL public in a timely manner, as soon as they are available from all the sites that participated in the Trial and in any case no later than 12 months following its conclusion, by using the specific section of the National Clinical Trial Database.
Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutele brevettate, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore.	Pursuant to Article 5, paragraph 3. c) of the Decree of May 12, 2006, the Investigator must be guaranteed the right to disclose and publish the results and, in accordance with current laws on the confidentiality of sensitive data and patent protection, there must be no constraints on the diffusion or publication by the Sponsor, other than those contained in the Protocol accepted and signed by the Investigator.
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	Since the Trial is being conducted at numerous sites internationally, according to scientific standards, the publication of the results obtained at a single trial site may not occur prior to the

<p>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 della Sperimentazione multicentrica, 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>first multi-site publication, so that all data from all participating sites can be received, processed, and analyzed. If such a publication does not occur within twelve (12) months of the closure of the multi-centre Trial, the Investigator may present or publish the results obtained at the Hospital, after receiving the consent of the Sponsor; this consent may not be denied without reasonable motives.</p>
<p>A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire al Promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).</p>	<p>To this end, prior to any publication or disclosure of the results, the Investigator must provide the Sponsor with a draft of the publication and/or presentation within 60 days of submission of the publication and/or presentation (regardless of whether it is for a conference event or a written article).</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 e della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale. In ogni caso, è fatto salvo il diritto del Promotore di richiedere, a sua discrezione, un ritardo nella pubblicazione del manoscritto di massimo 90 giorni rispetto alla data di pubblicazione prefissata, al fine di consentire la tutela di eventuali diritti di proprietà industriale del Promotore.</p>	<p>Within 45 days of receipt of the final proposed manuscript, the Sponsor has the right to request a delay in publication or dissemination if, upon review of the final manuscript, it should find elements that are subject to patent protection. In any event, the Sponsor shall retain the right, at its discretion, to request a maximum delay of 90 days in the publication of the manuscript beyond the publication date chosen, in order to protect the Sponsor's industrial property rights.</p>
<p>Il Promotore è proprietario dei dati scientifici e titolare esclusivo di tutti i diritti di proprietà industriale/intellettuale e di sfruttamento economico, in Italia ed all'estero, di tutti i dati, i risultati, le invenzioni, le informazioni e le conoscenze, siano esse brevettabili o meno, derivanti, in via diretta o indiretta, dalla Sperimentazione, così come di qualunque lavoro o materiale generato in funzione della Sperimentazione. La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4.</p>	<p>The Sponsor owns the scientific data and is the exclusive holder of all industrial/intellectual property rights and economic rights in Italy and abroad, for all data, results, inventions, information, and knowledge, whether patentable or not, derived directly or indirectly from the Trial, as well as any work or material generated on the basis of the Trial. Rights to the Trial results will be the exclusive property of the Sponsor, which acquires all relative property and economic use rights with payment of the amount indicated under Article 4.</p>
<p>Art. 8 – Copertura Assicurativa</p>	<p>Article 8 – Insurance Coverage</p>
<p>Si dà atto che il Promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di</p>	<p>It is acknowledged that the Sponsor, in accordance with current laws, has taken out a suitable civil liability insurance policy, covering</p>

<p>tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla Sperimentazione. Il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa Lloyd's of London una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n WILBCLT15333</p>	<p>death and all temporary and/or permanent disabilities in the state of health of patients involved in the Trial, or any other personal injury that can be attributed to the civil liability of all subjects participating in the Trial. The Sponsor has taken out a Clinical Trials Civil Liability Insurance Policy no WILBCLT15333 in Italy with the Insurance Company Lloyd's of London</p>
<p>L'Azienda terrà indenne e risarcirà il Promotore, i suoi amministratori, dirigenti, lavoratori subordinati e agenti da pretese di terzi nell'entità in cui esse siano causate da dolo, colpa grave o azioni negligenti dell'Azienda, dello Sperimentatore Principale, del Personale della Sperimentazione, lavoratori subordinati o agenti, come previsto dall' Articolo 6(1) del Decreto Legislativo n. 213/2009 e dall'articolo 2043 del Codice Civile italiano.</p>	<p>The Hospital shall hold harmless and indemnify Sponsor, its officers, directors, employees and agents from any liability to the extent that they are caused by the willful misconduct or grossly negligent actions of the Hospital, Investigator, Trial Personnel or other Hospital employees or agents, as provided for in Article 6(1) Legislative Decree no. 213/2009 and Italian Civil Code Article 2043.</p>
<p>Art. 9 – Decorrenza del contratto</p>	<p>Article 9 – Effective date of the agreement</p>
<p>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.</p>	<p>The Parties agree that this document shall take effect upon the date of the last signature hereto, and shall remain in effect until the Hospital's Trial Site is closed.</p>
<p>Art. 10 – Recesso – Interruzione anticipate</p>	<p>Article 10 – Withdrawal – Early termination</p>
<p>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.</p> <p>Il Promotore può inoltre recedere da questa convenzione e dalla Sperimentazione mediante previa comunicazione scritta all'Azienda, per qualunque ragione, incluse le seguenti: (a) egli interrompe la Sperimentazione in tutti i siti; b) il Comitato Etico o l'Autorità competente ordina l'interruzione della Sperimentazione all'Azienda; o c) egli ha un legittimo timore per la salute e la sicurezza dei soggetti della Sperimentazione.</p>	<p>Each of the parties to this Agreement reserves the right to withdraw from the Agreement at any time, with 30 days' written advance notice. Said notice shall be sent by registered letter with return receipt and shall be effective from the time of receipt by the other party.</p> <p>Sponsor may also terminate this Agreement and Trial upon written notice to the Hospital for any reason, including the following: a) it terminates the Trial at all sites; b) the EC or competent authority orders termination of the Trial at the Hospital; or c) it has a legitimate concern for the health and safety of the Trial subjects.</p>
<p>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</p>	<p>Furthermore, each of the Parties hereto reserves the right to immediately suspend the Trial due to serious and documented breach by the other Party, and at any time if it has a valid and</p>

<p>qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.</p>	<p>documentable reason for believing that continuing the Trial might pose an unacceptable risk for the patients involved. In that event, the Investigator and/or the Hospital shall bring all activities not already completed to a close, acting to ensure the maximum protection of patients.</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.</p>	<p>If the Trial is terminated early, the Sponsor shall reimburse the Hospital for its expenses and the fees effectively due up until that time.</p>
<p>Art. 11 – Registrazione e bolli</p>	<p>Article 11 - Registration and stamps</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 use. Stamp duty shall be borne by the Sponsor.</p>
<p>Art. 12 – Foro competente e normativa applicabile</p>	<p>Article 12 – Jurisdiction and applicable law</p>
<p>La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.</p>	<p>This Agreement is governed by the laws of Italy.</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>Any dispute arising from the application and interpretation of this Agreement shall be settled by the Court of Palermo exclusively. Any general or optional court is explicitly excluded.</p>
<p>Art. 13 – Modifiche ed integrazioni</p>	<p>Article 13 – Amendments and riders</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 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>Any amendment to this Agreement may be made, subject to agreement between the Parties, solely through the drafting of appropriate written amendments. The parties mutually acknowledge that the Agreement has been comprehensively negotiated and as such the provisions pursuant to Articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code do not apply.</p>
<p>Art. 14 – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti</p>	<p>Article 14 – Prevention of Corruption, Observance of laws and Obligations of the Parties</p>
<p>Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.</p>	<p>The Sponsor and the Hospital agree that the provisions pursuant to this Agreement do not constitute, nor may they constitute, an incentive or payment for any intention – past, present, or future – to prescribe, manage, advise, purchase, pay for, reimburse, authorize, approve, or provide any product or service sold or provided by the Sponsor.</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</p>	<p>The Hospital recognizes that any support and/or payment from the Sponsor is and shall remain independent of any decision of the Hospital regarding the choice of medicinal products by</p>

e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.	physicians and/or pharmacists working for and within the Hospital.
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.	The Parties agree that they will not pay nor will they promise to pay and/or authorize the payment, directly or indirectly, of any amount, nor will they give or promise to give or to authorize the donation of objects of value, to any public official, physician, or person associated with a healthcare organization, in order to obtain or maintain business activities or to secure an improper advantage for the Sponsor. The Hospital declares and warrants that it will comply with applicable Italian anti-corruption law.
Letto, approvato e sottoscritto.	Read, approved, and signed.
Il Direttore Generale per Azienda	The General Manager for Hospital
Dr. Renato Li Donni Data: <u>10-05-16</u> Firma: 	Dr. Renato Li Donni Date: <u>10-05-16</u> Signature: 
p. il Promotore	for the Sponsor
Cathi Sciacca, Vice President, Clinical Operations	Cathi Sciacca, Vice President, Clinical Operations
Data: <u>15-Apr-2016</u> Firma: 	Date: <u>15-Apr-2016</u> Signature: 
Sperimentatore Principale Prof. Piero Luigi Almasio Data: <u>19/5/16</u> Firma: 	Principal Investigator Prof. Piero Luigi Almasio Date: <u>19/5/16</u> Signature: 



APPENDIX 1/APPENDICE 1

Trial Budget/Budget per la Sperimentazione – Protocol/Protocollo 747-302

Sperimentatore: Prof. Dr. Piero Luigi Almasio I
Istituto: L'azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"

Procedura	Costo unitario	Anno 1										Anno 2 fino alla fine dello studio				Fine del trattamento/ Fine dello studio		
		Screening	Screening 2	Giorno 0	Contacto di sicurezza mese 1	Contacto di sicurezza mese 2	Mese 3	Mese 6	Mese 9	Mese 12	Follow-up continuato a 3 mesi	Follow-up continuato a 6 mesi	Follow-up continuato a 9 mesi	Follow-up continuato a 12 mesi				
Consenso informato, anamnesi medica e patologica, inclusione/esclusione	€ 50.00	1																
Esame obiettivo A: (altezza allo screening e una volta all'anno)	€ 75.00	1		1											1			1
Esame obiettivo B: valutazione dei punteggi Mayo Risk e Child-Pugh (al Giorno 0, Mese 6, Follow-up a 6 mesi)	€ 75.00																	
Randomizzazione	€ 20.00			1														
Parametri vitali	€ 10.00	1		1														1
Elettrocardiogramma a 12 derivazioni	€ 75.00	1																1
Eventi avversi e farmaci concomitanti	€ 40.00	1		1														1
Farmaco dello studio: dispensazione, rendiconto e somministrazione	€ 20.00			1														1
Prelievo dei campioni e trattamento: analisi chimiche del siero/ematologiche/coagulazione	€ 20.00	1		1														1
Prelievo dei campioni e trattamento: biomarcatori epatici	€ 20.00			1														1
Prelievo dei campioni: campioni di sangue per l'analisi futura	€ 20.00			1														1
Analisi delle urine	€ 8.00	1		1														1
Test di gravidanza urinario	€ 8.00	1		1														1
Costo del coordinatore	€ 75.00	1.5		1														1.25
Costo dello sperimentatore	€ 120.00	1		0.5														0.5
Subtotale per visita:		€ 518.50	€ 155.00	€ 376.00	€ 97.50	€ 97.50	€ 245.00	€ 340.00	€ 245.00	€ 366.75	€ 215.00	€ 340.00	€ 215.00	€ 340.00	€ 215.00	€ 366.75	€ 441.75	
Spese generali dell'Istituto:	15%	€ 77.78	€ 23.25	€ 56.40	€ 14.63	€ 14.63	€ 36.75	€ 51.00	€ 36.75	€ 55.01	€ 32.25	€ 51.00	€ 32.25	€ 51.00	€ 32.25	€ 55.01	€ 66.26	
Totale per visita:		€ 596.28	€ 178.25	€ 432.40	€ 112.13	€ 112.13	€ 281.75	€ 391.00	€ 281.75	€ 421.76	€ 247.25	€ 391.00	€ 247.25	€ 391.00	€ 247.25	€ 421.76	€ 508.01	

Totale previsto per paziente Anno 1: € 2.807.44
 Totale previsto per paziente Anni 2-8: € 9.658.85
 Totale previsto per paziente (studio completo): € 12.466.29 (8) anni, il budget non richiederà la modifica.

Ulteriori costi fatturabili (spese generali incluse)

Costo di avvio	€ 1.200.00
Chiusura dello studio, archiviazione dei documenti (esigibile dopo la visita di chiusura dello studio)	€ 350.00
Insuccesso dello screening (costo fisso)	€ 298.14
Visita non programmata (costo fisso)	€ 200.00
Visite post-titolazione (se applicabili): dopo 3 mesi e 2 settimane dalla titolazione	€ 40.00
Elastografia transitoria (Fibroscan): al Giorno 0, una volta all'anno e alla fine del trattamento (presso i centri in cui è disponibile il dispositivo)	€ 125.00
Prelievo dei campioni al mese 9, valutazione farmacocinetica, sottogruppo di soggetti partecipanti	€ 50.00
Consenso e raccolta, studio genetico al Giorno 0, Anno 1, Anno 3, Anno 5, Anno 7 e alla fine del trattamento/fine dello studio	€ 30.00
trattamento/fine dello studio (presso i centri in cui è disponibile il dispositivo)	€ 90.00
Carcinoma epatocellulare: una seconda modalità di imaging verrà rimborsata (alla ricezione della fattura con la documentazione di supporto)	Da definire
Endoscopia specifica dello studio al Giorno 0 e successivamente una volta all'anno (presso i centri in cui è disponibile il dispositivo). Include le spese generali, i costi del medico, della struttura e per l'anestesia. Nota: non è previsto il rimborso per ulteriori endoscopie eseguite in base allo standard di cura (SOC).	€ 800.00

Data di inizio dell'arruolamento dei soggetti nello studio interessato prevista dall'istituto	Primo trimestre 2016
Data di completamento dell'arruolamento dei soggetti nello studio interessato prevista d	18 mesi
Numero minimo target di soggetti che l'istituto deve arruolare nello studio:	Tre (3)

<p>Ecografia epatica specifica dello studio al Giorno 0, una volta all'anno e alla fine del trattamento (presso i centri in cui è disponibile il dispositivo o presso il centro di riferimento indicato dalla struttura). Include le spese generali. Nota: non è previsto il rimborso per ulteriori ecografie eseguite in base allo standard di cura (SOC), a meno che non soddisfino i criteri della seconda modalità di imaging indicata nelle voci fatturabili di cui sopra.</p>	<p>€ 75.00</p>
<p>Visita di contatto dopo l'interruzione dello studio per valutare gli outcome dello studio: fatturabile ogni 6 mesi fino al ritiro del consenso da parte del soggetto o all'interruzione dello studio da parte dello sponsor. Applicabile solo ai soggetti che hanno fornito il loro consenso ad essere contattati ogni 6 mesi e all'accesso continuato alle cartelle cliniche dopo l'interruzione dello studio per la segnalazione degli outcome dello studio.</p>	<p>€ 30.00</p>
<p>Analisi della documentazione dopo l'interruzione dello studio per valutare gli outcome dello studio. Fatturabile mensilmente fino al ritiro del consenso da parte del soggetto o all'interruzione dello studio da parte dello sponsor. Applicabile solo ai soggetti che hanno fornito il loro consenso all'accesso continuato alle cartelle cliniche dopo l'interruzione dello studio per la segnalazione degli outcome dello studio.</p>	<p>€ 5.00</p>

APPENDIX 1/APPENDICE 1

Protocol/Protocollo 747-302

Trial Budget/ Budget per la Sperimentazione

Investigator: Prof. Dr. Piero Luigi Almasio
 Institution: "Paolo Giaccone" Polyclinic University Hospital

Procedure	Unit cost	Year 2 Through End of Study																
		Screen	Screen 2	Day 0	Safety Contact M1	Safety Contact M2	M3	M6	M9	M12	3M Continued Follow-up	6M Continued Follow-up	9M Continued Follow-up	12M Continued Follow-up	EOT/EOS			
Informed Consent, Medical and Disease History, Inclusion/Exclusion	€ 50.00	1																
Physical Exam A - (Height at Screen and annually)	€ 75.00	1		1								1				1		1
Physical Exam B - Assess for Mayo Risk and Child-Pugh Scores (At Day 0, M6, 6m Follow-up)	€ 20.00			1														
Randomization	€ 10.00	1		1							1							1
Vital Signs	€ 75.00	1																1
12-Lead Electrocardiogram	€ 40.00	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Adverse Events and Con meds	€ 20.00			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Study Medication: dispensing, accountability and administration	€ 20.00			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Specimen Collection and Processing: Serum Chemistry/Hematology/Coagulation	€ 20.00	1	1	1														1
Specimen Collection and Processing: Hepatic Biomarkers	€ 20.00			1														1
Specimen Collection: Blood sample for future analysis	€ 20.00			1														1
Urinalysis	€ 8.00	1		1														1
Urine Pregnancy Test	€ 8.00	1		1														1
Coordinator Fee	€ 75.00	1.5	1	1	0.5	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.25	1.25
Investigator Fee	€ 120.00	1	0.5	0.5														0.5
		€ 518.50	€ 155.00	€ 376.00	€ 97.50	€ 97.50	€ 245.00	€ 340.00	€ 340.00	€ 245.00	€ 366.75	€ 215.00	€ 340.00	€ 340.00	€ 215.00	€ 366.75	€ 366.75	€ 441.75
		€ 77.78	€ 23.25	€ 56.40	€ 14.63	€ 14.63	€ 36.75	€ 51.00	€ 36.75	€ 55.01	€ 55.01	€ 32.25	€ 51.00	€ 51.00	€ 32.25	€ 55.01	€ 55.01	€ 66.26
		€ 596.28	€ 178.25	€ 432.40	€ 112.13	€ 112.13	€ 281.75	€ 391.00	€ 281.75	€ 421.76	€ 247.25	€ 247.25	€ 391.00	€ 391.00	€ 247.25	€ 421.76	€ 421.76	€ 508.01
Sub-Total Per Visit:																		
Institutional Overhead:	15%																	
Total Per Visit:																		

Estimated Total Per Patient Year 1: € 2,807.44 Please note: Totals listed are estimates only.
 Estimated Total Per Patient Year 2-8: € 9,658.85 Should Study duration extend beyond eight (8)
 Estimated Total Per Completed Patient: € 12,466.29 years, the budget will not require amending.

APPENDIX 1/APPENDICE 1 (Cont'd) (Continua)

Trial Budget/Budget per la Sperimentazione – Protocol/Protocollo 747-302

Additional Invoiceable Costs (Includes overhead)	€	Q1 2016
Start-up fee	€ 1,200.00	
Study Closeout, Document Archiving (payable following study closeout visit)	€ 350.00	
Screen Fail - Flat Fee	€ 298.14	
Unscheduled Visit - Flat Fee	€ 200.00	
Post-Titration Visits - If applicable - after 3 months and 2wks after Titration	€ 40.00	
Transient Elastography (TE) Fibroscan - @ Day 0, Annually, and EOT (@ Sites where Device is available)	€ 125.00	
Specimen Collection M9 - PK assessment - Subset of Subjects who participate	€ 50.00	
Consent and Collection - Genetics Study @ Day 0, Year 1, Year 3, Year 5, Year 7, and EOT/EOS	€ 30.00	
DEXA @ Day 0, Annually and EOT/EOS (@ Sites where Device is available)	€ 90.00	
Hepatocellular Carcinoma - A 2nd imaging modality will be reimbursed (Upon receipt of invoice with supporting documentation)	TBD	
Study Specific Endoscopy @ Day 0 and then Annually (@ Sites where Device is available). Includes overhead, physician, facility, and anesthesia fees. Note: Additional endoscopies performed per standard of care (SOC) are not eligible for reimbursement.	€ 800.00	

Institution's estimated Target Study Subject Enrollment Commencement Date:	Q1 2016
Institution's estimated Target Study Subject Enrollment Completion Date:	18 Months
Target Minimum No. of Study Subjects to be Enrolled by Institution:	Three (3)

APPENDIX 1/APPENDICE 1 (Cont'd) (Continua)

Trial Budget/Budget per la Sperimentazione – Protocol/Protocollo 747-302

<p>Study Specific Hepatic Ultrasound @ Day 0, Annually, and EOT (@ Sites where Device is available, or at referral site arranged by site) Includes overhead Note: Additional ultrasounds performed per standard of care (SOC) are not eligible for reimbursement, unless it meets the criteria for 2nd imaging modality noted in the above invoiceables.</p>	<p align="right">€ 75.00</p>
<p>Post-Study Discontinuation Contact Visit to Assess Study Outcomes: Invoiceable every 6 months until subject withdraws consent or study is terminated by sponsor. Only applies to subjects who consent to be contacted every 6 months and consent to continued access to medical record post study discontinuation for study outcome reporting.</p>	<p align="right">€ 30.00</p>
<p>Post-Study Discontinuation Record Review to Assess for Study Outcomes. Invoiceable on a monthly basis, until subject withdraws consent or study is terminated by sponsor Only applies to subjects who consent to continued access to medical record post study discontinuation for study outcome reporting.</p>	<p align="right">€ 5.00</p>

APPENDIX 2/APPENDICE 2

TERMINI DI PAGAMENTO/PAYMENT TERMS

Nome dello Sperimentatore Principale / Principal Investigator Name: Prof. Piero Luigi Almasio
Nome dell'Istituzione / Institution Name: "Paolo Giaccone" Polyclinic University Hospital

Per bonifico bancario / For Wire Transfer

Nominativo del beneficiario Beneficiary / Payee Name:
Nome della Banca / Name of Bank:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.,
Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030,
Palermo, Italy
IT86P0100504600000000218030
BNLIITRR

IBAN del conto corrente / IBAN Account Number:

Codice SWIFT SWIFT Code:

Referente per il pagamento / Payment Reference:

Dr. Almasio – 747-302 - Study/Studio:

Studio multicentrico di fase 3b, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultatoclinici in pazienti affetti da cirrosi biliare primitiva

L'Azienda deve inviare le fatture a / Hospital to submit Invoice to: invoices@interceptpharma.com

Tutti i pagamenti saranno effettuati nella valuta indicate nell'Appendice 2 / All payments will be made in the currency indicated in Appendix 2.

Informazioni sul pagamento / Payment Information

- 1. Pagamento all'avvio della Sperimentazione Start-up Payment:** Il pagamento all'avvio della Sperimentazione, come indicato nell'Appendice 2, sarà pagabile all'Istituzione entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento di una fattura, dopo il completamento della visita di inizio studio. La metà (50%) del pagamento all'avvio della Sperimentazione sarà rimborsabile a Intercept nel caso in cui non siano arruolati soggetti nella Sperimentazione. The start-up payment, as indicated in Appendix 2, will be payable to Institution within forty-five (45) days of receipt of an invoice, after completion of the initiation visit. Half (50%) of the study start-up payment is refundable to Intercept if no subjects are enrolled.
- 2. Pagamenti dei Pazienti / Patient Payments:** Le fatture saranno verificate in base all'arruolamento e alle visite complete dei pazienti inserite in EDC (CRF elettronica). Intercept pagherà il novanta per cento (90%) dell'importo maturato [cioè, il pagamento sarà oggetto di un dieci per cento (10%) di ritenuta da parte di Intercept per il pagamento finale come descritto di seguito. Le fatture dovranno riflettere la ritenuta del 10 per cento (10%). Le fatture relative ai pagamenti intermedi saranno pagate entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione della fattura. Invoices will be verified based on enrollment and complete subject visit data entered into EDC. Intercept will pay ninety percent (90 %) of amounts earned [that is, payment will be subject to a ten percent (10 %) withholding by Intercept for final payment as described below]. Invoices must reflect deduction of ten percent (10 %) withholding. Interim payment invoices will be paid within forty-five (45) days of receipt of invoice.
- 3. Pagamento finale Final Payment:** Il pagamento finale corrisponderà al rimanente dieci per cento (10%) e sarà pagato, entro 45 giorni dalla ricezione di una fattura, dopo il database lock e il completamento della visita di chiusura. L'Istituzione invierà la fattura del rimanente dieci per cento (10%) entro novanta (90) giorni dall'effettuazione della visita di chiusura. Il beneficiario avrà a disposizione trenta (30) giorni dal ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze nel pagamento nel corso dello studio. The final payment will be equal to the remaining ten percent (10 %) and will be paid, within forty-five (45) days of receipt of an invoice, after database lock and completion of the closeout visit. Institution will submit invoice for the remaining ten percent (10 %) within ninety (90) days of completion of the closeout visit. Payee shall have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the study.
- 4. Altri compensi Other Fees:** I pagamenti di tutti i compensi occasionali pre-approvati saranno effettuati entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione di una fattura dettagliata. Il compenso per la chiusura dello studio a per l'archiviazione dei documenti sarà pagato entro quarantacinque (45) dalla ricezione di una fattura, dopo l'effettuazione della visita di chiusura. Intercept si riserva il diritto di pagare il rimborso di fatture a/o di richieste di pagamento ricevute dopo novanta (90) giorni dalla data in cui è stata sostenuta la spesa. Payments for all pre-approved, one-time fees will be made within forty-five (45) days of receipt of itemized invoices.

The study closeout and document archiving fee will be paid within forty-five (45) days of receipt of an invoice, following completion of the closeout visit. Intercept reserves the right to refuse reimbursement of invoices and/or payment requests received after ninety (90) days of the date in which the expense was incurred.

5. Fatture Invoices: Le fatture dovranno essere emesse con frequenza trimestrale e inviata tramite email all'indirizzo: Invoices@interceptpharma.com. Le fatture saranno pagabili entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione delle stesse. Intercept avrà il diritto di rifiutare il pagamento di fatture inviate oltre centottanta (180) giorni dopo la visita di chiusura. I pagamenti saranno effettuati mediante bonifico bancario nella valuta specificata nel Budget. Invoices should be submitted on a quarterly basis and emailed to Intercept at: Invoices@interceptpharma.com. Invoices are payable within forty-five (45) days of receipt thereof. Intercept shall have the right to refuse payment on invoices submitted more than one hundred eighty (180) days after the study closeout visit. Payments will be made by wire transfer in the currency specified in the Budget.

6. Nel caso in cui un emendamento al protocollo comporti un cambiamento nel programma delle visite/procedure, i costi unitari preventivati per le visite/procedure effettuate secondo l'emendamento al protocollo saranno pagate di conseguenza. In the event that a protocol amendment results in a change to the schedule of events, the budgeted unit costs for the visits/procedures performed under the protocol amendment will be paid accordingly.

Screen Failures, Visite non programmate, Soggetti usciti prematuramente dallo studio Screen Failures, Unscheduled Visits, Early termination

1. Soggetti usciti prematuramente dallo studio Early Termination: I pagamenti per i soggetti che escono dallo studio o che vengono discontinuati per qualsiasi motivo (ad eccezione di una violazione del protocollo) saranno pagati in proporzione, entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione della fattura. Le fatture saranno verificate in base ai dati delle visite del soggetto inserite in EDC (CRF elettronica). Payments for any subject who drops out, or is terminated from the study for any reason (except study violation) will be paid on a pro-rated basis, within forty-five (45) days of receipt of invoice. Invoices will be verified based on subject visit data entered into EDC.

2. Screen Failures: Intercept rimborserà l'Istituzione con un importo forfettario per ogni soggetto Screen Fail, in accordo al costo indicato nel budget. Ai fini di questo Contratto, per Screen Failure si intende un soggetto che (i) firma il modulo di consenso informato e complete alcune delle procedure della Visita di Screening descritte nel Protocollo a (ii) non entra nella fase in doppio cieco dello studio. I pagamenti saranno effettuati entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione della fattura. L'Istituzione e il Principal Investigator dovranno compiere ogni sforzo per pre-screenare adeguatamente i pazienti eleggibili, per assicurare un numero minimo di Screen Failures. Intercept will reimburse the Institution at a flat fee per Screen Fail, according to the cost indicated in the Budget. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean a subject who (i) signs the informed consent form and completes some or all the Screening Visit procedures outlined in the

Protocol and (ii) does not enter the DB phase of the study. Payments will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice. Institution and Principal Investigator should make every effort to adequately pre-screen the eligible patients to ensure minimum number of Screen Failures.

3. Visite non programmate Unscheduled Visits: Intercept rimborserà l'Istituzione con un importo forfettario per le visite non programmate, in accord al costo indicato nel budget. Intercept will reimburse the Institution at a flat fee for unscheduled visits, according to the cost indicated in the Budget.