

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



Deliberazione n. **908**

del. **19-10-16**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e la Società Amgen srl per lo svolgimento di uno studio sperimentale dal titolo: "Studio Amgen n. 20120124 intitolato: studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Evolocumab per la riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) in aggiunta alla dieta e alla terapia ipolipemizzante in soggetti pediatrici dai 10 ai 17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) - Responsabile Prof. M. AVERNA -

<p style="text-align: center;">DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra C. Scalici</p> <p style="text-align: center;">Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">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. 908 del 19.10.16

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 14.09.2016 relativamente allo svolgimento dello studio: - "Studio Amgen n. 20120124 intitolato: studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Evolocumab per la riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) in aggiunta alla dieta e alla terapia ipolipemizzante in soggetti pediatrici dai 10 ai 17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) - Responsabile Prof. M. AVERNA -

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 Medicina Interna e la Società Amgen srl per lo svolgimento di uno studio sperimentale dal titolo: "Studio Amgen n. 20120124 intitolato: studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Evolocumab per la riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) in aggiunta alla dieta e alla terapia ipolipemizzante in soggetti pediatrici dai 10 ai 17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) - Responsabile Prof. M. AVERNA -

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

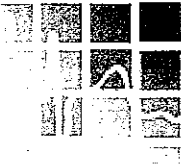
- Borse di studio

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>19-10-15</u> e fino al <u>14-11-15</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

Protocollo N 20120124

Centro N. 33001

La presente Convenzione per Sperimentazione Clinica (“**Convenzione**”) efficace a partire dalla data dell’ultima sottoscrizione (“Data di Efficacia”) viene stipulata tra:

- (1) Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Paolo Giaccone (“**Istituzione**”), con sede legale in Via del Vespro 129, 90127 Palermo, codice fiscale e P. IVA 05841790826, rappresentata da Dott. Renato Li Donni, Direttore Generale;
- (2) Amgen S.r.l., con sede legale in Via Tazzoli, 6, 20154 Milano, Italia, codice fiscale 10051170156, Registro Imprese di Milano, in persona del Procuratore, Dr. Ermanno Paternò (“**Amgen**”);

(di seguito anche definite – individualmente – la “**Parte**” o – collettivamente – le “**Parti**”)

PREMESSO CHE

A. Amgen e le sue consociate ed affiliate, inclusa la capogruppo Amgen Inc. (di seguito il “**Gruppo Amgen**”) sono impegnate nella ricerca, sviluppo e commercializzazione di prodotti biotecnologici e nella conduzione di sperimentazioni cliniche che comportano l’uso di AMG 145 per il trattamento dell’ipercolesterolemia familiare eterozigote e ipercolesterolemia familiare omozigote in soggetti pediatrici i cui diritti di proprietà appartengono ad Amgen Inc.

B. L’Istituzione e il Prof. Maurizio Averna (“lo **Sperimentatore**”) sono impegnati nel trattamento di pazienti con ipercolesterolemia familiare severa.

C. Lo Sperimentatore è un dipendente dell’Istituzione ed è retribuito esclusivamente dall’Istituzione per i servizi che saranno resi in relazione allo Studio.

D. L’Istituzione dichiara e garantisce che lo Sperimentatore eseguirà diligentemente i suoi compiti come previsto dalla presente Convenzione con la massima competenza professionale e diligenza.

E. La sperimentazione clinica prevista dalla presente Convenzione (lo “Studio”) è di reciproco interesse e beneficio per l’Istituzione e per Amgen.

F. Il Protocollo Amgen n. 20120124 intitolato “Studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l’efficacia di Evolocumab per la riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) in aggiunta alla dieta e alla terapia ipolipemizzante in soggetti pediatrici dai 10 ai 17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)”, datato 10 settembre 2015 (definito, insieme con tutti i successivi emendamenti, il “Protocollo”) che guiderà lo svolgimento dello Studio è stato redatto da Amgen ed approvato dall’Istituzione e dallo Sperimentatore.

Tutto ciò premesso, le parti convengono e stipulano quanto segue:

1. OGGETTO DELLA CONVENZIONE

1.1 Ambito dei Servizi. L’Istituzione si impegna a far sì che lo Studio venga effettuato in maniera professionale e competente in conformità alle previsioni del Protocollo, alla presente Convenzione, e alla normativa applicabile definita al successivo art. 8. L’Istituzione garantisce inoltre che i propri dipendenti, ivi compreso lo Sperimentatore, i collaboratori, gli assistenti, gli agenti e/o i rappresentanti, nonché tutti i sub-sperimentatori e terzi che parteciperanno allo Studio (i “**Rappresentanti dell’Istituzione**”), rispettino le condizioni della presente Convenzione, del Protocollo e della normativa applicabile come di seguito definita.

In particolare lo Sperimentatore sarà responsabile di tutte le attività eseguite dai Rappresentanti dell’Istituzione e garantirà in ogni momento l’integrale rispetto del Protocollo, nonché la qualità dei dati raccolti sotto la propria supervisione.

1.2 Conservazione dei dati dello Studio. L’Istituzione e lo Sperimentatore saranno responsabili dell’archiviazione di tutta la documentazione richiesta dalla normativa applicabile come definita al successivo art. 8. In particolare, l’Istituzione e lo Sperimentatore dovranno conservare tutti i dati dello Studio per dieci (10) anni successivi alla conclusione dello Studio nel mondo.

1.3 Comunicazioni e notifiche. L'Istituzione, anche tramite lo Sperimentatore, si impegna a tenere Amgen costantemente informata sull'andamento dello Studio. In particolare, l'Istituzione notificherà ad Amgen ogni cambiamento significativo riguardante i Rappresentanti dell'Istituzione; resta inteso che in nessun caso l'Istituzione potrà sostituire lo Sperimentatore senza il preventivo consenso scritto di Amgen. L'Istituzione e lo Sperimentatore saranno inoltre responsabili dell'adempimento degli obblighi di informazione e di notifica in conformità alla normativa applicabile come definita nel successivo art. 8 (incluse, ma non solo, la notifica obbligatoria degli eventi avversi, così come previsto dall'art. 16 del D. Lgs. 24 giugno 2003, n. 211 e successive modifiche/integrazioni).

1.4 Accesso ai dati dello Studio e ispezioni. Lo Sperimentatore dirigerà e monitorerà lo Studio. Lo Sperimentatore sarà presente durante le ispezioni o assicurerà che un suo rappresentante con esperienza nel campo venga nominato. Amgen avrà il diritto di: a) monitorare e verificare le attività dello Sperimentatore e del Team dello Studio nella conduzione dello Studio; b) di monitorare e verificare la raccolta dei dati dello Studio.

1.5 Materiali Biologici. Tutti i campioni derivanti dai soggetti in Studio, incluso il sangue, midollo, sieri, piastrine e altri materiali biologici ("**Materiali Biologici**") saranno utilizzati solo conformemente al Protocollo e al consenso informato approvato dal Comitato Etico.

1.6 Deviazioni dal/modifiche al Protocollo. Qualora gli standard generalmente accettati di Buona Pratica Clinica relativi alla salvaguardia dei Pazienti richiedessero una deviazione dal Protocollo, ci si atterrà a tali standard. Tale deviazione dovrà essere immediatamente notificata alle altre Parti del presente Contratto. L'Istituzione dovrà anche notificare ad Amgen, entro 24 ore, qualsiasi Violazione Grave di cui venga a conoscenza. Ai fini della presente clausola, per "Violazione Grave" si intende una violazione delle ICH GCP o del Protocollo di Studio che possa presumibilmente riguardare: i) la salvaguardia dell'integrità e/o mentale dei Pazienti in Studio; ii) la validità scientifica dello Studio. Inoltre, l'Istituzione dovrà prontamente informare di tale deviazione o violazione il Comitato Etico ("**IRB/IEC**") ed ogni altra autorità competente come richiesto dalla Legge Applicabile.

Fermo restando quanto stabilito nel secondo comma dell'art. 8, qualsiasi variazione al Protocollo potrà essere apportata solo previo accordo scritto tra Amgen, lo Sperimentatore e l'Istituzione. Se richiesto dalla Normativa Applicabile, le modifiche al Protocollo dovranno

essere approvate dal Comitato Etico e dalle autorità competenti prima che tali modifiche vengano apportate.

1.7 Investigator Meetings. I Rappresentanti dell'Istituzione e/o lo Sperimentatore sono tenuti a partecipare a tutte le riunioni che concernono lo Studio come ragionevolmente richiesto da Amgen ("**Investigator Meetings**"). Tali riunioni possono essere organizzate da Amgen per comunicare o scambiare informazioni con lo Sperimentatore, i co-sperimentatori, o altro staff di ricerca dell'Istituzione per dare supporto all'efficace conduzione o chiusura dello Studio. L'Istituzione e lo Sperimentatore concordano che nessun compenso aggiuntivo sarà elargito nell'ambito della presente Convenzione a Rappresentanti dell'Istituzione o sperimentatori per la partecipazione agli Investigator Meetings. Amgen rimborserà le spese ragionevolmente sostenute dai Rappresentanti dell'Istituzione o dallo Sperimentatore per la partecipazione all'Investigator Meetings, nei limiti di quanto concesso dalle disposizioni di legge e del Codice Deontologico di Farmindustria vigenti ed applicabili ed a condizione che siano state previamente approvate da Amgen. Tutte le richieste di rimborso dovranno essere accompagnate da adeguata documentazione comprovante tali spese.

2. MODALITA' DI ESECUZIONE DELLO STUDIO

2.1 Durata. La presente Convenzione avrà validità a decorrere dalla data di sottoscrizione dell'ultima delle Parti, ovvero, laddove successiva, dalla data di acquisizione del parere favorevole allo Studio rilasciato dall'Autorità competente nelle modalità previste dalla legislazione vigente, e rimarrà in vigore fino a completamento dello Studio, in conformità a quanto previsto dal Protocollo (e da eventuali integrazioni), salvo che la presente Convenzione venga risolta anticipatamente come di seguito previsto.

2.2 Arruolamento dei Pazienti. Lo Studio comporterà l'arruolamento di un massimo quattro (4) pazienti valutabili (aumentabile a semplice richiesta di Amgen) che soddisfino tutti i criteri di eleggibilità previsti dal Protocollo, (di seguito i "**Pazienti**"). L'Istituzione è tenuta ad adoperarsi al meglio per arruolare Pazienti valutabili che rispondano a tutti i criteri di eleggibilità stabiliti dal Protocollo entro di marzo 2020. Amgen avrà diritto di chiudere il centro presso l'Istituzione se il termine di cui sopra non verrà rispettato.

Amgen si riserva il diritto di richiedere all'Istituzione di interrompere l'arruolamento non appena il numero totale dei Pazienti previsti dallo Studio sarà raggiunto e l'Istituzione si dovrà attenere a tali istruzioni.

2.3 Cartelle Elettroniche. L'Electronic Data Capture ("**EDC**") è un sistema di raccolta dei dati clinici attraverso il quale i dati dello Studio sono inviati ad Amgen in formato elettronico utilizzando le Cartelle Elettroniche per la Raccolta dei Dati ("**eCRF**"). L'Istituzione si impegna a: (i) inserire i dati dello Studio nelle eCRF entro 5 giorni lavorativi dalla visita del Paziente; (ii) risolvere tutte le queries generate dal sistema EDC entro 5 giorni lavorativi da quando la query è stata generata. L'Istituzione prende atto e concorda che le tempistiche di inserimento dei dati e di risoluzione delle queries sopra specificate sono essenziali al corretto ed efficace svolgimento dello Studio. Il mancato rispetto di tali tempistiche da parte dell'Istituzione potrebbe comportare un ritardo nei pagamenti alla stessa da parte di Amgen, il blocco del sistema IVRS (Interactive Voice Response System), la sospensione dell'arruolamento, l'effettuazione di audit di qualità o di qualsiasi altra azione correttiva. Lo Sperimentatore è responsabile della qualità dei dati e delle tempistiche del loro inserimento nelle eCRF.

3. **CORRISPETTIVO E MODALITA' DI PAGAMENTO**

3.1. Corrispettivo. Quale corrispettivo per l'esecuzione dei servizi di cui alla presente Convenzione, Amgen provvederà al pagamento degli importi specificati nell'Allegato A alla presente Convenzione, che ne costituisce parte integrante, ai termini ed alle condizioni ivi previsti (di seguito "**Costo dello Studio**").

L'Istituzione conferma che il corrispettivo previsto nella presente Convenzione corrisponde al valore normale di mercato di prestazioni analoghe, che è conforme alla normativa vigente, che è coerente con il corrispettivo addebitato per attività simili nell'area geografica dell'Istituzione, che non è correlato ad alcuna decisione di acquisto o promozione dei prodotti del Gruppo Amgen, ovvero al volume o al valore degli eventuali scambi commerciali o affari di altra natura tra il Gruppo Amgen e l'Istituzione.

Tutti gli importi menzionati in questa Convenzione non sono comprensivi di IVA; l'IVA se applicabile, sarà aggiunta agli importi fatturati. Tutti i pagamenti ai sensi della presente Convenzione avverranno nei termini e secondo le modalità previste nell'Allegato A.

L'Istituzione dovrà emettere fattura, in relazione ai servizi prestati ai sensi della presente Convenzione, entro 6 mesi dalla richiesta di pagamento da parte di Amgen. Amgen si riserva il diritto di non pagare fatture emesse dopo 6 mesi dalla relativa richiesta.

Amgen non sarà obbligata a pagare alcuna somma per Pazienti considerati ineleggibili per lo Studio, salvo che per gli screen failures se previsti nell'Allegato A, ovvero per Pazienti che siano reclutati in soprannumero rispetto a quelli previsti per lo Studio senza la preventiva approvazione scritta di Amgen. Nel caso in cui un Paziente si ritiri volontariamente o sia escluso dallo Studio per qualsiasi motivo diverso dalla mancanza dei requisiti di eleggibilità, Amgen corrisponderà all'Istituzione il compenso indicato nell'Allegato A per gli esami effettivamente completati sino alla data di esclusione/ritiro dallo Studio.

3.2 Riconciliazione dei pagamenti. Qualora, a seguito del completamento o risoluzione dello Studio, Amgen abbia anticipato delle somme in base alla presente Convenzione che eccedono l'importo dovuto come Pagamento Finale in base all'Allegato A, ovvero, in caso di risoluzione anticipata, che eccedono l'ammontare dei costi effettivamente e ragionevolmente sostenuti alla data di tale risoluzione, l'Istituzione restituirà ad Amgen l'importo in eccedenza entro 90 giorni dalla data in cui lo Studio viene completato o la Convenzione è risolta.

3.3 Incremento del budget. In caso di modifica del Protocollo che comporti un aumento del Costo dello Studio per l'Istituzione o nel caso in cui il numero dei Pazienti venga aumentato su istruzioni di Amgen, o si rendesse necessario un aumento del compenso all'Istituzione per la conduzione dello Studio, Amgen ne darà conferma scritta all'Istituzione mediante lettera con ricevuta di ritorno. A meno che l'Istituzione non contesti tale lettera entro cinque (5) giorni lavorativi dal suo ricevimento, quest'ultima costituirà una modifica dei costi previsti nell'Allegato A.

4. INFORMAZIONI CONFIDENZIALI

4.1 Informazioni Confidenziali. Senza pregiudizio rispetto a qualsiasi obbligo di

confidenzialità assunto dall'Istituzione e/o dallo Sperimentatore prima dell'entrata in vigore della presente Convenzione, per tutta la durata della presente Convenzione e per un periodo di cinque (5) anni successivamente alla risoluzione della stessa, l'Istituzione e lo Sperimentatore si impegnano a non rivelare o utilizzare per alcuno scopo diverso dall'esecuzione dello Studio o dalla pubblicazione dei risultati alle condizioni previste dalla Convenzione, nessuna informazione, ivi comprese le condizioni della presente Convenzione, né qualsiasi segreto, know-how, documento riservato o altre informazioni confidenziali o dati di proprietà di Amgen portati a conoscenza dell'Istituzione o dello Sperimentatore da Amgen o sviluppati dall'Istituzione o dallo Sperimentatore nell'ambito della presente Convenzione, ivi compreso il Protocollo di Studio (le "**Informazioni Confidenziali**").

4.2 Restituzione delle Informazioni Confidenziali. L'Istituzione dovrà restituire immediatamente ad Amgen, su sua richiesta, tutte le Informazioni Confidenziali acquisite in forma tangibile, incluse, senza limitazioni, le copie, le traduzioni, interpretazioni, lavori derivati e adattamenti. Nonostante quanto sopra previsto, all'Istituzione sarà consentito di trattenere una copia (1) delle Informazioni Confidenziali al solo scopo di conservazione dei documenti qualora previsto dalla legge.

5. DIRITTI DI PROPRIETA'

5.1 Proprietà Intellettuale. L'Istituzione accetta che tutte le informazioni, invenzioni, scoperte, know-how e migliorie generate dallo Studio, tra cui, ma non solo, il materiale che potrebbe essere soggetto a copertura brevettuale e/o registrazione ("**Proprietà Intellettuale**") debbano essere tempestivamente messi a conoscenza di Amgen e saranno di esclusiva proprietà di Amgen Inc. e del Gruppo Amgen. L'Istituzione dichiara e garantisce che ha ottenuto dallo Sperimentatore e dai Rappresentanti dell'Istituzione il diritto al trasferimento di tutta la Proprietà Intellettuale. Con la presente Convenzione l'Istituzione trasferisce e cede ad Amgen Inc. e al Gruppo Amgen qualsiasi diritto e titolo su qualsiasi Proprietà Intellettuale e si impegna ad intraprendere le azioni ragionevolmente richieste dal Gruppo Amgen per dare efficacia a tale trasferimento di proprietà. Ciascuna società del Gruppo Amgen sarà libera di utilizzare la Proprietà Intellettuale. L'Istituzione si impegna in ogni caso a fornire ad Amgen tutti i dati, i

risultati, le schede raccolta dati e una relazione sullo Studio da parte dello Sperimentatore. Gli eventuali diritti di privativa derivanti da questi dati, risultati, schede raccolta dati e relazione dello Sperimentatore sono da intendersi di esclusiva proprietà del Gruppo Amgen. Né Amgen, né l'Istituzione trasferiranno all'altra parte, per effetto della firma della presente Convenzione, diritti di brevetto, diritti di copyright o altri diritti proprietari di una delle Parti, salvo quanto previsto dalla presente Convenzione.

5.2 Utilizzo del Farmaco in Studio. L'Istituzione prende atto che l'utilizzo del Farmaco in Studio, fornito in conformità alla presente Convenzione, per qualsiasi scopo diverso dallo Studio è proibito. Se l'Istituzione utilizza un Farmaco in Studio fornito ai sensi della presente Convenzione per scopi che non rientrano nello Studio, tutti i dati, risultati, conclusioni, osservazioni, scoperte, invenzioni, idee, know-how, procedure, progressi e simili, che siano passibili di brevettazione o meno, saranno trattati sotto tutti gli aspetti come Proprietà Intellettuale in conformità alla presente Convenzione e saranno di proprietà esclusiva del Gruppo Amgen.

5.3 Uso del Nome. L'Istituzione e Amgen dovranno ottenere l'autorizzazione scritta dell'altra Parte prima di usare il nome, i simboli o marchi dell'altra Parte in qualsiasi forma di pubblicità connessa con lo Studio, salvo il diritto di Amgen di indicare, senza il preventivo consenso scritto dell'Istituzione, le informazioni necessarie per contattare l'Istituzione, lo Sperimentatore o i suoi rappresentanti nei registri delle sperimentazioni cliniche accessibili al pubblico conformemente alla Normativa Applicabile. Nel caso in cui l'Istituzione, lo Sperimentatore o Amgen siano tenuti per legge a divulgare informazioni che identifichino l'esistenza o i termini della presente Convenzione, essi potranno procedere a tale divulgazione anche in assenza di autorizzazione dell'altra Parte, salvo l'obbligo dell'Istituzione e dello Sperimentatore di comunicare ad Amgen, entro cinque (5) giorni lavorativi tale divulgazione.

6. PUBBLICAZIONI

6.1 Diritti sulle pubblicazioni. Conformemente a quanto previsto dalla Normativa Applicabile l'Istituzione e lo Sperimentatore avranno la facoltà di pubblicare i risultati dello Studio in accordo con quanto previsto nel presente articolo. Al fine di proteggere le Informazioni

Confidenziali, prima della pubblicazione o presentazione dei risultati dello Studio, l'Istituzione e/o lo Sperimentatore dovranno concedere ad Amgen sessanta (60) giorni per rivedere qualsiasi manoscritto e quindici (15) giorni per rivedere qualsiasi presentazione in forma di poster, abstract o qualsiasi altro materiale che descriva o riveli in forma scritta od orale i risultati dello Studio. Inoltre, se Amgen lo richiederà per iscritto, l'Istituzione e/o lo Sperimentatore dovranno sospendere qualsiasi pubblicazione o presentazione per ulteriori sessanta (60) giorni. Amgen si riserva la facoltà di eliminare qualsiasi Informazione Confidenziale dalle predette pubblicazioni. La titolarità delle pubblicazioni sarà basata sul contributo scientifico nei limiti permessi dalla legge applicabile.

6.2 Studio multicentrico. L'Istituzione prende atto che lo Studio fa parte di uno studio multicentrico, pertanto qualsiasi pubblicazione da parte dell'Istituzione dei risultati dello Studio potrà essere eseguita solo dopo la prima pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore o da terzo da questi designato. Qualora, previa verifica con Amgen, non vi sia alcuna pubblicazione multicentrica entro dodici (12) mesi dal completamento o dalla conclusione dello Studio in tutti i centri del mondo, i dati siano stati ricevuti e analizzati da Amgen e tutte le queries siano state risolte, l'Istituzione ha il diritto di pubblicare i propri risultati dello Studio in conformità ai requisiti sopra descritti. L'Istituzione, salvo revisione da parte di Amgen di qualsiasi pubblicazione in conformità alla presente Convenzione, può pubblicare i risultati dello Studio prima dei termini stabiliti se questo si rivela ragionevolmente necessario nel caso di un rischio sanitario pubblico derivante dal Farmaco in Studio e a condizione che l'Istituzione tenga in considerazione a questo proposito eventuali commenti da parte di Amgen.

7. MATERIALI

Amgen si impegna a fornire i Farmaci in Studio Evolocumab e "Placebo *run in*" ("**Farmaco in Studio**") per tutta la durata dello studio; inoltre si impegna a fornire per tutta la durata dello studio gli altri materiali che dovessero rendersi necessari durante lo Studio, inclusi i reagenti. Il termine "Materiali" comprende il Farmaco in Studio, i reagenti e i materiali provenienti dai Pazienti arruolati nello Studio, inclusi sangue, midollo osseo, siero, piastrine e altri materiali biologici. L'accesso ai Materiali sarà limitato unicamente a coloro che sono sotto il diretto

controllo dello Sperimentatore e che utilizzeranno i Materiali per lo Studio. Nel caso in cui l'Istituzione o lo Sperimentatore desiderino fare uso dei Materiali per qualsiasi scopo diverso da quelli descritti nel Protocollo o desiderino trasferire i Materiali a qualsiasi terza parte, potranno farlo previa autorizzazione scritta di Amgen. In caso di interruzione anticipata o comunque al completamento dello Studio, tutti i Materiali inutilizzati dovranno essere restituiti ad Amgen, oppure, a discrezione di Amgen, essere distrutti. Tutti i materiali provenienti dai Pazienti e restituiti ad Amgen dovranno essere usati solo conformemente al Protocollo e al consenso informato del Paziente.

8. CONFORMITA' ALLA LEGGE E ALLA PRATICA ACCETTATA

L'Istituzione e lo Sperimentatore eseguiranno lo Studio secondo gli standard generalmente accettati di Buona Pratica Clinica, il Protocollo, le istruzioni scritte di Amgen e tutte le leggi e normative vigenti, Principi Etici e regolamenti che disciplinano l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche. L'Istituzione e/o lo Sperimentatore, inoltre, eseguiranno lo Studio nel rispetto della normativa applicabile relativa ai controlli all'esportazione ad alle sanzioni economiche, e di tutte le altre leggi anti-corrruzione applicabili. Tutte le leggi e regolamenti di cui sopra vengono definite complessivamente la "Normativa", che includerà anche la legislazione sulla privacy come stabilito nel Decreto Legislativo del 30 Giugno 2003 n. 196 (consolidato), l'autorizzazione generale, il Codice di Condotta emanato dall'Autorità Italiana per la Protezione dei Dati ("**Garante della Privacy**") in relazione al trattamento dei dati sensibili e dei dati personali per scopi scientifici e statistici, le Linee guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali emanate dal Garante della Privacy ed ogni altra legge, regolamenti e provvedimenti del Garante della Privacy applicabili in relazione alla protezione dei dati (collettivamente "la Normativa sulla Privacy") e, relativamente ad altri aspetti regolatori, il Decreto Legislativo del 24 Giugno 2003 n. 211 e il Decreto Ministeriale 12 Maggio 2006, il Decreto Legislativo del 6 Novembre 2007 n. 200.

L'Istituzione e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono che né l'Istituzione, né lo

Sperimentatore, né alcuno dei loro collaboratori o dipendenti che presteranno la loro opera per lo Studio sono stati assoggettati a procedimenti di sospensione dall'esercizio dell'attività di sperimentatore, cancellazione, squalifica, esclusione in base alla Normativa e/o alle norme di qualsiasi giurisdizione dove abbiano esercitato l'attività, in particolare in Europa e negli Stati Uniti (dove i principali testi normativi sono il "Generic Drug Enforcement Act del 1992, 21 CRR, §312.70 e 42CFR part 1001 e seguenti). L'Istituzione notificherà alla Amgen immediatamente qualsiasi inchiesta o inizio di procedimento avente tale oggetto che coinvolga l'Istituzione, lo Sperimentatore o i loro collaboratori o dipendenti.

Ispezioni/verifiche di Amgen. Amgen e i suoi rappresentanti avranno diritto di effettuare, durante ragionevoli ore di ufficio e dopo aver dato un ragionevole preavviso, le attività di audit presso l'Istituzione relativamente allo Studio. L'Istituzione, senza costi aggiuntivi per Amgen, presterà la propria collaborazione a tutti gli audits effettuati in base alla presente Convenzione e metterà a disposizione di Amgen e dei suoi rappresentanti per esame o duplicazione tutta la documentazione, dati e informazioni relative allo Studio. L'Istituzione consentirà ad Amgen e ai suoi rappresentanti autorizzati di eseguire ispezioni: (i) dei locali dove lo Studio viene o sarà effettuato; (ii) su ogni attrezzatura usata o connessa alla conduzione dello Studio; (iii) tutti i registri e documenti originali, incluse senza limitazioni le cartelle cliniche (sia elettroniche che cartacee); (iv) tutte le autorizzazioni o consensi informati dei pazienti connessi allo Studio; e (v) le altre informazioni rilevanti necessarie per determinare se lo Studio viene eseguito conformemente alla presente Convenzione e alla Normativa applicabile.

Rapporti con Autorità governative dell'Istituzione. L'Istituzione non avvierà comunicazioni relative a o che coinvolgano lo Studio ad autorità governative o regolatorie (come la FDA USA) a meno che ciò non venga richiesto da Amgen e, in tal caso, solo previa consultazione di Amgen. Tuttavia, qualora le autorità governative o regolatorie procedano a comunicare con l'Istituzione o la informino del loro desiderio di incontrare l'Istituzione, condurre un' ispezione, o assumere iniziative di carattere regolatorio relativamente a qualsiasi argomento connesso allo Studio, l'Istituzione provvederà prontamente a:

- (i) Notificare ad Amgen la circostanza;
- (ii) informare Amgen di qualsiasi avvertimento, violazione o mancanza, incluse, senza limitazioni, quelle notate dall'autorità governativa, relative allo Studio, incluse quelle

relative alle strutture, attrezzature o personale dello Studio.

- (iii) fornire ad Amgen copia della corrispondenza o rapporti delle ispezioni relative allo studio;
- (iv) fornire ad Amgen le copie e la possibilità di commentare le bozze dei documenti che l'Istituzione deve fornire alle autorità governative in base ai suoi obblighi;
- (v) assumere le azioni necessarie per correggere le violazioni o mancanze e tener conto degli avvertimenti.

Amgen dà atto che non potrà impartire direttive riguardo al modo in cui l'Istituzione adempirà all'obbligo di permettere alle autorità governative l'esecuzione delle ispezioni.

9. INDENNIZZO E ASSICURAZIONE

Amgen si impegna ad indennizzare, difendere e manlevare l'Istituzione e qualsiasi dipendente dell'Istituzione in relazione a responsabilità, pretese, azioni o controversie giudiziarie relative a eventuali lesioni personali o morte (di seguito le "Pretese") derivanti dalla somministrazione o dall'utilizzo del Farmaco fabbricato da Amgen o per conto di Amgen nel corso dello Studio o dalla appropriata conduzione dello Studio, salvo che le Pretese derivino dal dolo dell'Istituzione o dei dipendenti dell'Istituzione.

La polizza n. 30.34.62.35 stipulata da Amgen con la Compagnia Assicuratrice Allianz Global Corporate & Specialty AG, garantisce la copertura assicurativa degli infortuni verificatisi nell'ambito della Sperimentazione in oggetto e l'eventuale risarcimento per danni che dovessero verificarsi in corso e/o in conseguenza della Sperimentazione, purché manifestatisi entro 24 mesi dal termine del periodo di assicurazione ed in relazione ai quali, soggetti terzi, abbiano presentato una richiesta di risarcimento per la prima volta durante il periodo di assicurazione e comunque non oltre 36 mesi dalla data di cessazione della polizza, come previsto ai sensi del D.M. 14.07.2009 (art. 1 commi 3, 4 e 5).

L'assicurazione copre la responsabilità civile dello Sperimentatore e dei suoi collaboratori, senza esclusione dei danni involontariamente causati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia, ai sensi del D.M. 14.07.2009 (art. 1, comma 2), purché si siano manifestati entro i periodi indicati al comma 3, art. 1 del menzionato Decreto.

10. DANNI AI PAZIENTI

Qualora il paziente subisca una reazione avversa al Farmaco in Studio fabbricato da o per conto di Amgen o a qualsiasi intervento clinico o procedura richiesta dallo Studio alla quale il Paziente non si sarebbe sottoposto se non avesse partecipato allo Studio, la Amgen provvederà al rimborso delle spese mediche ragionevoli e necessarie sostenute dal Paziente per la cura di tale reazione avversa.

Nella misura consentita dalla legge applicabile, la Amgen non avrà altra responsabilità in conseguenza di qualsiasi danno subito dal paziente. In particolare, senza pregiudizio per l'obbligo di copertura assicurativa previsto all'art. 6.2 lettera i) del Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211 e secondo il disposto di cui al D.M. 14.07.2009 (art. 1 commi 3, 4 e 5), la Amgen non sarà responsabile per reazioni avverse che sono causate da dolo dell'Istituzione o dello Sperimentatore o dei loro dipendenti o collaboratori.

11. RISOLUZIONE

A. La presente Convenzione potrà essere risolta:

- (1) da ciascuna delle parti (Parte che chiede la risoluzione) con effetto immediato se una delle altre parti (Parte Inadempiente) è inadempiente rispetto a una delle obbligazioni della Parte Inadempiente in base al presente atto e la Parte Inadempiente non ha sanato tale inadempimento, ove sia possibile porvi rimedio, entro 30 (trenta) giorni dalla richiesta scritta della Parte che chiede la risoluzione con la specifica dell'inadempimento e la richiesta di porvi rimedio;
- (2) da parte di Amgen, anche senza motivo, tramite avviso scritto con un preavviso di 30 (trenta) giorni;
- (3) da parte di Amgen con effetto immediato nel caso in cui l'Istituzione non abbia iniziato l'arruolamento dei Pazienti entro il termine di cui all'art 2 che precede;
- (4) da parte sia dell'Istituzione sia di Amgen con effetto immediato nel caso in cui lo Sperimentatore non sia più in grado di ricoprire tale funzione e non sia disponibile

un sostituto accettabile sia per l'Istituzione che per Amgen;

(5) da una qualsiasi delle parti mediante avviso scritto se ritiene ragionevolmente che lo Studio debba cessare nell'interesse dei Pazienti;

B. Alla data di efficacia della risoluzione, l'Istituzione effettuerà il calcolo dei costi effettivamente sostenuti che sarà assoggettato a verifica da parte di Amgen. Amgen provvederà a versare l'importo richiesto all'Istituzione entro sessanta (60) giorni dal ricevimento di adeguata documentazione, a meno che Amgen non contesti l'importo addebitato, nel qual caso le parti si impegnano a compiere il massimo sforzo per definire in via bonaria, nel più breve termine possibile, ogni controversia. I pagamenti effettuati da Amgen, ai sensi del presente paragrafo B, copriranno tutti i servizi debitamente resi ed i costi ragionevolmente sostenuti da parte dell'Istituzione prima della data di risoluzione e non ancora pagati;

C. Qualora, a seguito del completamento o risoluzione dello Studio, la Amgen abbia anticipato delle somme in base alla presente Convenzione che eccedono l'importo dovuto come Pagamento Finale in base all'Allegato A, ovvero, in caso di risoluzione anticipata, che eccedono l'ammontare dei costi effettivamente e ragionevolmente sostenuti alla data della risoluzione anticipata, l'Istituzione accrediterà o restituirà sul conto della Amgen l'importo in eccedenza entro 90 giorni dalla data in cui lo Studio viene completato o risolto.

D. Al ricevimento della comunicazione di risoluzione, lo Sperimentatore dovrà immediatamente interrompere il reclutamento dei Pazienti e dovrà interrompere l'effettuazione delle procedure sui Pazienti già arruolati secondo le istruzioni ricevute da Amgen, nei limiti di quanto clinicamente ammissibile ed appropriato.

E. La risoluzione della presente Convenzione non dovrà influire sui diritti o gli obblighi delle parti maturati prima della data di risoluzione. I diritti e gli obblighi di cui agli Articoli 4 (Informazioni Confidenziali), 5 (Pubblicazioni), 6 (Dati, Scoperte e Diritti di proprietà), 7 (Uso del nome (Pubblicità) e Registri), 9 (Materiali), 10 (Conformità alla Legge e alla Pratica Accettata), 11 (Indennizzo e Assicurazione), 12 (Danni ai Pazienti), 13 (Risoluzione), 14 (Comunicazioni), 16 (Varie), 17 (Legge applicabile e Foro competente) e 18 (Tutela dei Dati Personali) e degli altri articoli il cui contenuto si intende che rimanga in vigore anche dopo il termine della presente Convenzione, rimarranno in vigore anche dopo la risoluzione della presente Convenzione.

F. Nel caso in cui la presente Convenzione venga risolta prima del completamento dello Studio, l'Istituzione fornirà ad Amgen un adeguato rapporto dello Sperimentatore sullo Studio.

12. COMUNICAZIONI

Qualsiasi comunicazione da inviarsi in base alla presente Convenzione sarà considerata come effettuata alla data in cui (A) viene consegnata a mano o (B) viene ricevuta per posta a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento, o (C) ricevuta per facsimile e inviata alla parte che deve ricevere la comunicazione all'indirizzo qui di seguito indicato per tale parte o ad altro indirizzo per tale parte che venga successivamente indicato per iscritto.

Se ad Amgen.:

Dott. Francesco Di Marco
Amgen S.r.l.
Via Tazzoli, 6
20154 Milano, Italia
Fax N.: 39 0229003650

Se all'Istituzione

Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
Via Del Vespro, 129
90127 Palermo
Fax 0916553747

Con copia a:

Clinical Research Management, Europe Amgen Limited

240 Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge CB4 0WD
United Kingdom
Fax N.: +44 1223 423-049

Se allo Sperimentatore:

Prof. Maurizio Averna
Dipartimento di Medicina Interna e
Dislipidemie genetiche
A.O.U. Policlinico Paolo Giaccone
Via del Vespro 129
90127 Palermo

13. ATTREZZATURA

Attrezzatura Necessaria. Le parti danno atto che, ai fini della conduzione dello Studio, l'Istituzione avrà bisogno della seguente attrezzatura per l'esecuzione dello Studio: n. 1 ECG Mortara mod. ELI 150c per un valore commerciale di circa € 2.465,40 (euro duemilaquattrocentosessantacinque/40) e n. 1 Laptop Dell mod. Latitude 3440 corredato di chiavetta USB Custom USB mod. FD-0093-4G per un valore commerciale di circa € 717,20 (euro settecentodicaissette/20) (“**Attrezzatura Necessaria**”). Tale attrezzatura necessaria è già peraltro detenuta dall'Azienda per l'esecuzione dello studio Amgen di cui al protocollo n. 20120123 intitolato “Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato verso placebo volto a caratterizzare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di 24 settimane di trattamento con Evolocumab per la riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) in aggiunta alla dieta e alla terapia ipolipemizzante in soggetti pediatrici dai 10 ai 17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)” in base alla convenzione sottoscritta tra Amgen e l'Istituzione in data 25 maggio 2016.

Attrezzatura data in comodato da Amgen. L'Attrezzatura Necessaria sarà data in comodato d'uso gratuito all'Istituzione per la durata dello Studio e la Amgen o il suo rappresentante provvederanno a mettere a disposizione l'Attrezzatura Necessaria. Alla fine dello Studio o in caso di risoluzione anticipata, la Amgen o il suo rappresentante potrà richiedere la restituzione di tutta o parte dell'Attrezzatura Necessaria, la cui proprietà resterà di Amgen o del suo rappresentante.

Obblighi dell'Istituzione. Nel periodo in cui l'Attrezzatura Necessaria rimarrà presso i locali dell'Istituzione e, ove applicabile, sino a quando non sarà trasferita all'Istituzione, l'Attrezzatura Necessaria resterà di proprietà di Amgen o del suo rappresentante, sarà contrassegnata in tal modo e potrà essere utilizzata solo per l'esecuzione dello Studio promosso da Amgen. L'Istituzione si assicurerà che l'Attrezzatura Necessaria sia conservata ed utilizzata in modo appropriato. Il rischio di eventuali danni, perdite e distruzioni dell'Attrezzatura Necessaria, dopo la consegna all'Istituzione farà carico solo all'Istituzione. Quando l'Attrezzatura Necessaria è in possesso o sotto il controllo dell'Istituzione, l'Istituzione sarà responsabile per le riparazioni o

sostituzioni, dei danni, distruzioni o perdite dell'Attrezzatura Necessaria.

In particolare, le attività di manutenzione dell'Attrezzatura Necessaria (quali, ad esempio, la calibrazione della stessa qualora necessaria al suo corretto funzionamento) e le relative spese saranno a carico dell'Istituzione.

14. VARIE

Salvaguardia delle clausole della Convenzione. Qualora le clausole della presente Convenzione entrino in conflitto con la legge regolatrice se tali clausole vengono ritenute da un'autorità competente interamente o parzialmente illegali, non valide o non applicabili, tale o tali clausole dovranno essere riformulate in modo da riflettere il più possibile le intenzioni originali delle parti nel rispetto delle Leggi applicabili. La legalità, validità e applicabilità delle restanti clausole non ne verrà però inficiata e queste rimarranno pienamente in vigore.

Adeguatezza dei Rimedi. Ciascuna delle parti prende atto e conviene che il risarcimento monetario dei danni può non essere un rimedio sufficiente in caso di violazione della presente Convenzione e che la parte non inadempiente sarà legittimata a richiedere l'esecuzione specifica, una ingiunzione o altra idonea misura per riparare l'inadempimento. Tale misura non dovrà essere considerata l'unica misura possibile in caso di inadempimento della presente Convenzione, ma sarà in aggiunta a qualsiasi altra azione spettante in base alla legge o in via equitativa.

Relazione contrattuale. L'Istituzione svolge l'attività in modo indipendente e non è un agente, dipendente, partner o datore di lavoro di Amgen. Ove applicabile, l'Istituzione dichiara e garantisce di essere un datore di lavoro soggetto a tutte le Normative Applicabili che è tenuto a rispettare. L'Istituzione sarà responsabile delle azioni, degli errori, delle omissioni e della condotta dei Rappresentanti dell'Istituzione e dei suoi sub-appaltatori. L'Istituzione riconosce e accetta che Amgen non avrà alcuna responsabilità nei confronti dei Rappresentanti dell'Istituzione che non sono da considerarsi in alcun modo dipendenti di Amgen. Né l'Istituzione né i suoi Rappresentanti hanno diritto a coperture economiche o a ricevere benefici in termini di compensi, piani o programmi salariali dei dipendenti previsti per i dipendenti di Amgen né ad altri bonus, incentivi, piani pensionistici o altre disposizioni.

14.1 Modifiche. Salvo se diversamente previsto, la presente Convenzione potrà subire variazioni solo tramite accordo scritto delle parti della Convenzione.

14.2 Conservazione documentazione. Le Parti concordano che tutta la documentazione relativa allo Studio dovrà essere conservata a cura dell'Istituzione per almeno 10 (dieci) anni dal completamento dello Studio o per un periodo maggiore se richiesto da altra normativa applicabile o da accordi con il Promotore.

14.3 Intera Convenzione. La presente Convenzione, gli Allegati, le premesse e il Protocollo riflette tutti gli accordi intercorsi tra le parti rispetto al suo oggetto. In caso di contrasto tra la presente Convenzione e il Protocollo, prevarranno i termini e le condizioni della Convenzione. L'invalidità o la ineseguibilità di qualsiasi termine o condizione della presente Convenzione non pregiudicherà la validità e l'esecutività di qualsiasi altro termine o condizione.

14.4 Pubblicità Convenzione. L'Istituzione prende atto e conferma che Amgen potrà rendere pubblici i termini e condizioni della Convenzione, incluso senza limitazioni, il nome dell'Istituzione, la descrizione dei servizi e l'importo del corrispettivo.

14.5 Cessione e subappalto. Né l'Istituzione, né lo Sperimentatore sono autorizzati a cedere o trasferire i propri diritti o obbligazioni derivanti dalla presente Convenzione senza previo consenso scritto da parte di Amgen. La Amgen avrà facoltà di cedere o trasferire con idoneo contratto, in tutto o in parte, i diritti e gli obblighi di cui alla presente Convenzione a soggetto che esegue sperimentazioni cliniche o potrà autorizzate tale soggetto a dare esecuzione ad alcuni dei diritti o impegni della Amgen. L'Istituzione e lo Sperimentatore si impegnano a cooperare con tale soggetto per l'esecuzione della presente Convenzione.

14.6 Rinuncia. Nessuna rinuncia a qualsiasi termine, disposizione o condizione della presente Convenzione dovrà in alcun modo essere considerata come una rinuncia definitiva a tale termine, disposizione o condizione, né ad altri termini, disposizioni o condizioni della presente Convenzione.

14.7 Copie. La presente Convenzione viene redatta in un certo numero di esemplari, ognuno dei quali sarà un originale e tutti insieme costituiranno un unico documento vincolante per tutte le parti anche se ciascuna delle parti avrà sottoscritto un diverso esemplare. Inoltre la presente Convenzione sarà considerata firmata dalle parti nel momento in cui Amgen riceverà gli esemplari originali firmati dalle persone autorizzate e questi saranno anticipati via fax.

14.8 Collaborazione con i rappresentanti di Amgen. L'Istituzione è stata informata del fatto che Amgen ha la facoltà di ingaggiare, con contratti separati, terze parti (tra cui, senza limitazioni, società di ricerca a contratto) per l'esecuzione di determinati servizi connessi allo Studio. L'Istituzione è tenuta a collaborare, e, in misura appropriata, a coordinare le proprie prestazioni, quali qui previste, con i servizi di tali altri soggetti così da assicurare il riuscito completamento dello Studio.

15. LEGGE APPLICABILE E FORO COMPETENTE

La presente Convenzione è disciplinata dalla legge italiana con esclusione delle norme di rinvio sul conflitto di leggi e qualsiasi controversia derivante dalla sua interpretazione, esecuzione e risoluzione dello stesso sarà devoluta alla competenza esclusiva del Tribunale di Palermo.

16. TUTELA DEI DATI PERSONALI

Conformemente alla Normativa sulla Privacy (come definita all'articolo 8 che precede) la Amgen, L'Istituzione e lo Sperimentatore si impegnano a rispettare i loro obblighi rispetto alla Normativa sulla Privacy.

17. DICHIARAZIONI ANTI-CORRUZIONE ED EX D. LGS. 231/01

17.1. L'Istituzione e lo Sperimentatore dichiarano, garantiscono e pattuiscono che, con effetto dalla data della presente Convenzione e fino alla data di scadenza o risoluzione della stessa: (1) lo Sperimentatore e l'Istituzione, ed, al meglio della sua conoscenza, i propri titolari, direttori, dirigenti e dipendenti, o qualunque agente, rappresentante, subcontraente o altra terza parte che agisca per o su incarico dell'Istituzione (collettivamente, "**Rappresentanti**"), si asterranno, sia direttamente sia indirettamente, dall'offrire, pagare, promettere di pagare, qualunque cosa di valore, o autorizzare una tale offerta, promessa o pagamento, a qualunque individuo o entità allo scopo di ottenere o garantire affari o qualsiasi vantaggio improprio in relazione alla presente Convenzione, o che in altro modo violerebbe qualunque legge applicabile, regola e regolamento concernente o riguardante la corruzione di pubblici ufficiali o tra privati ("**Leggi Anti-Corruzione**"), (2) tutti i libri sociali, i

documenti contabili, le registrazioni e le fatture dell'Istituzione connessi alla presente Convenzione o connessi a qualunque lavoro svolto per o su incarico di Amgen sono e saranno completi e accurati; e che (3) Amgen ha facoltà di risolvere la presente Convenzione (a) qualora lo Sperimentatore, l'Istituzione o i Rappresentanti dell'Istituzione non osservino le Leggi Anti-Corruzione o la presente disposizione, o (b) qualora Amgen ritenga in buona fede che lo Sperimentatore, l'Istituzione o i Rappresentanti di questa abbiano violato, intendano violare o abbiano causato una violazione delle Leggi Anti-Corruzione. Qualora Amgen richieda una certificazione di conformità da parte dell'Istituzione, Amgen avrà inoltre la facoltà di risolvere la presente Convenzione se (1) l'Istituzione non ottenga una certificazione di conformità; (2) tale certificazione non risulta veritiera o accurata; ovvero (3) l'Istituzione non rispetta i termini di tale certificazione.

17.2. Le Parti dichiarano di conoscere il contenuto e di essersi conformate a quanto disposto dal Decreto Legislativo 8 giugno 2001 n. 231 e si impegnano ad astenersi da comportamenti idonei a configurare le ipotesi di reato di cui al Decreto medesimo (a prescindere dalla effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso).

L'Istituzione si impegna inoltre a segnalare all'Organismo di Vigilanza di Amgen, a mezzo di comunicazione scritta da inviarsi al seguente indirizzo, Via Tazzoli n. 6, 20154 Milano (MI) alla c.a. dell'Organismo di Vigilanza, qualsivoglia atto, fatto o situazione che, a suo giudizio, possa comportare un rischio di reato ex D.Lgs 231/2001, inerente a qualsivoglia attività e/o processo operativo di cui la medesima Istituzione sia venuta a conoscenza in relazione all'esecuzione del presente Contratto.

L'inosservanza da parte di alcuna delle Parti di tale impegno è considerato dalle Parti un inadempimento grave e motivo di risoluzione per inadempimento ai sensi dell'art. 1456 c.c. che legittima la Parte non inadempiente a risolvere il Contratto con effetto immediato, salvo il risarcimento di eventuali danni.

20. ALLEGATI

Allegato A.- Costi dello Studio, Budget e Termini di Pagamento

A testimonianza di ciò le parti hanno fatto firmare la presente Convenzione ai loro rappresentanti debitamente autorizzati.

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone**

Firma:  _____

Dott. Renato Li Donni
Direttore Generale

Data: 19.10.16

Amgen S.r.l.

Firma:  _____

Dott. Ermanno Paternò
Procuratore

Data: 29 SET. 2016

Ai sensi dell'articolo 1341 del codice civile, l'Istituzione prende atto ed approva specificamente i seguenti articoli della presente Convenzione:

1 (Oggetto della Convenzione); 3.2 (Riconciliazione dei pagamenti); 4 (Informazioni Confidenziali); 5 (Diritti di proprietà); 6 (Pubblicazioni); 9. (Indennizzo e assicurazione); 10 (Danni ai Pazienti); 11 (Risoluzione); 12 (Comunicazioni); 14 (Varie); 15 (Legge applicabile e Foro competente); 16 (Tutela dei Dati Personali) e 17 (Dichiarazione ex D. Lgs. 231/01).

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone**

Firma:  _____

Dott. Renato Li Donni
Direttore Generale

Data: 19.10.16

ALLEGATO A

Protocollo N. 20120124

Centro N. 33001

1. Costo dello Studio

Quale corrispettivo per l'esecuzione dello Studio ai sensi della presente Convenzione, Amgen provvederà a finanziare lo Studio in conformità al budget stabilito nel presente Allegato A (il "Budget").

A meno che Amgen non richieda l'arruolamento di ulteriori Pazienti nello Studio, l'importo totale complessivo che Amgen pagherà ai sensi della presente Convenzione non eccederà € 34.282,00 + IVA (il "Costo dello Studio"). Il Costo dello Studio include anche tutte le spese sostenute dal laboratorio e dalla farmacia. Col termine "spese di farmacia" si intende la conservazione di Evolocumab e "Placebo *run in*", la loro somministrazione, l'eventuale distruzione del farmaco residuo e l'archiviazione dei documenti relativi.

Il Costo dello Studio presuppone che:

- Tutti i quattro (4) Pazienti abbiano completato tutti i trattamenti specificati nel Protocollo;
- Il numero massimo di procedure opzionali del Protocollo elencate nel Budget sia stato eseguito;
- Il numero massimo di screen failures elencati nel Budget sia stato raggiunto;
- Gli altri costi addizionali stabiliti nel Budget siano stati impiegati;
- Il Costo dello Studio non include le imposte sul valore aggiunto.

2. BUDGET

Costo per paziente

Tabella 1:

Visita	(€)
Screening (solo per i soggetti omozigoti)	1.086,00
Giorno 1 (solo per i soggetti omozigoti)	1.122,00

Giorno 1 (solo per i soggetti rollover dallo Studio 20120123)	409,00
Settimana 4 (solo per i soggetti omozigoti)	313,00
Settimana 12	420,00
Settimana 24	805,00
Settimana 36	332,00
Settimana 48	849,00
Settimana 60	332,00
Settimana 72	332,00
Settimana 80 (Fine Studio - EOS)	1.125,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Telefonate di Follow-up (In alternativa alla visita in clinica)	82,00
Costo Massimo per Pazienti Omozigoti (Screening – EOS)	6.716,00
Costo Massimo per Pazienti Eterozigoti (Rollover Day 1 – EOS)	4.604,00
Costo telefonate di FU	574,00

Telefonate di Follow Up

Amgen rimborserà le telefonate di follow-up per quei pazienti che non fossero in grado di recarsi al centro per le visite di routine ad un costo unitario di € 82,00 per un massimo di 7 (sette) telefonate a paziente, per un importo complessivo massimo a centro di € 574,00, come indicato in Tabella 1.

Analisi dei Lipidi a digiuno

Nel caso in cui il centro non riuscisse ad effettuare l'analisi dei lipidi a digiuno durante la visita di routine, Amgen rimborserà al centro questa procedura aggiuntiva al costo unitario di € 153,00 + IVA fino ad un massimo di una (1) prestazione per paziente, per un costo massimo di € 612,00+ IVA.

Amgen inoltre rimborserà al centro le visite non programmate per la somministrazione del

farmaco, nei casi in cui questa procedura non possa essere effettuata a domicilio, per un massimo 13 visite non programmate a paziente, come dettagliato in Tabella 2.

Tabella 2:

Costi aggiuntivi	Per paziente	(€)	Totale
Analisi dei lipidi a digiuno	1	153,00	612,00
Visita per somministrazione del farmaco al Centro (se non possibile effettuare auto-somministrazione della dose a domicilio)	13	110,00	5.720,00
Costo massimo totale			6.332,00

Screen-Failure

Amgen rimborserà ogni Screen-failure al costo di € 1.086,00 + IVA fino ad massimo di uno (1) Screen-Failure a centro solo per i pazienti omozogoti e per un costo massimo totale di € 1.086,00 + IVA come da Tabella 3.

Tabella 3:

Visita	(€)
Screening Failure	1.086,00
Costo Massimo per uno screening failure a Centro	1.086,00

Il pagamento degli Screen-Failure rifletterà le visite di screening effettivamente completate, in accordo con la Tabella 3. Tutti i pagamenti relativi agli Screen-Failure verranno corrisposti previa verifica da parte del monitor dello studio.

3 TERMINI DI PAGAMENTO

I pagamenti verranno effettuati come segue:

- (a) I pagamenti verranno effettuati semestralmente a giugno e dicembre di ogni anno per le visite che siano state completate come stabilito nel Budget di cui sopra che includono le procedure opzionali previste dal Protocollo e gli screen failures effettuati. Le visite e le procedure completate saranno accertate sulla base delle informazioni contenute nelle

corrispondenti schede di raccolta dati.

- (b) Al termine dello Studio in conformità a quanto previsto dal Protocollo o in caso di risoluzione anticipata ai sensi dell'art. 13 della Convenzione, Amgen ricalcolerà i pagamenti già effettuati sulla base delle visite completate e delle procedure effettuate, in base alle schede di raccolta dati complete e corrette raccolte per calcolare il pagamento finale dovuto ("Il Pagamento Finale"). Il Pagamento Finale sarà dovuto a seguito del completamento della visita finale, a seguito del ricevimento (i) di tutte le schede raccolta dati complete e corrette e di risposta ai quesiti, (ii) del rapporto finale dello Sperimentatore in forma ritenuta accettabile da Amgen e (iii) a fronte della restituzione di tutto il Farmaco in Studio non utilizzato.

Nessun ulteriore richiesta di pagamento verrà considerata senza il preventivo consenso scritto di Amgen.

Informazioni relative al Beneficiario:

Il pagamento sarà effettuato al seguente numero di conto:

Nome del titolare del conto	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Numero del conto	c/c 218030
IBAN	IBAN : IT86P0100504600000000218030
CAB e ABI	04600 01005
Nome della Banca	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.
Indirizzo della Banca	Via Roma n. 297
Città, Codice Postale, Paese	Palermo
Agenzia N.	

Di volta in volta, l'Istituzione potrà richiedere per iscritto la modifica delle informazioni bancarie del beneficiario. Le predette modifiche dovranno essere comunicate per iscritto al vostro rappresentante Amgen. Se Amgen è d'accordo con le modifiche richieste, confermerà per iscritto che il cambiamento è accettabile. Non sarà necessario apportare modifiche alla Convenzione.