

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



Deliberazione n. *944*

del. *07-09-2018*

Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Endocrinologia e la Pharmaceutical Research Associates Italy Srl per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ALOGLIPTIN RISPETTO AL PLACEBO IN SOGGETTI PEDIATRICI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2". PROT. SYR-322_309 - CODICE EUDRACT: 2015- 000208-25
Sperimentatore principale: Prof.ssa Carla Giordano

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra <i>C. Scalici</i></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 :

Il Commissario

Dott. Fabrizio De Nicola

Nominato con D.A. n. 392/2017

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. Fabrizio Di Bella
e del Direttore Sanitario Dott. Maurizio Montalbano
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



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



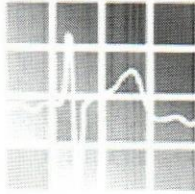
Delibera n. del

IL COMMISSARIO

- 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. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo 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 verbale rilasciato dal Comitato di Bioetica Palermo 1 nella seduta del 09.07.2018 verbale n. 7 relativamente allo svolgimento della sperimentazione clinica dal titolo: **STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ALOGLIPTIN RISPETTO AL PLACEBO IN SOGGETTI PEDIATRICI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2". PROT. SYR-322_309 - CODICE EUDRACT: 2015- 000208-25**
Sperimentatore principale: Prof.ssa Carla Giordano

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 Endocrinologia e la Pharmaceutical Research Associates Italy Srl per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: **"STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ALOGLIPTIN RISPETTO AL PLACEBO IN SOGGETTI PEDIATRICI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2"**. PROT. SYR-322_309 - CODICE EUDRACT: 2015- 000208-25

Sperimentatore principale: Prof.ssa Carla Giordano

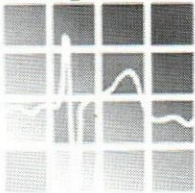
Di prendere atto che la Prof.ssa C. Giordano, ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

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. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario
Dott. Maurizio Montalbano

Il Commissario
Dott. Fabrizio De Nicola

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 <i>09-09-2018</i> e fino al <i>23-09-2018</i></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:



CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" E PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY SRL	AGREEMENT BETWEEN THE "PAOLO GIACCONE" UNIVERSITY HOSPITAL POLYCLINIC AND PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY SRL
CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA	CONCERNING TERMS AND PROCEDURES FOR CONDUCTING THE
SPERIMENTAZIONE CLINICA CODICE E NOME DELLO STUDIO SYR-322_309	CLINICAL TRIAL CODE AND NAME OF THE STUDY SYR-322_309
PRESSO LA DIVISIONE MALATTIE ENDOCRINE, DEL RICAMBIO E DELLA NUTRIZIONE	AT THE DEPARTMENT MALATTIE ENDOCRINE, DEL RICAMBIO E DELLA NUTRIZIONE
Premesso	Whereas
- Che con istanza in data 15 giugno 2018,	- With an application dated 15 june 2018,
Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l., con sede legale ed uffici in Via Borgogna, 87 - 20122 Milano	Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l., with registered office and offices in Via Borgogna, 8 - 20122 Milan
CF. e P.I. 03977990963	Tax ID. and VAT No. 03977990963
ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3	has requested the relevant authorization to carry out the Phase 3 Clinical Trial
"Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Alogliptin rispetto al placebo in soggetti pediatrici affetti da diabete mellito di tipo 2", Prot. SYR-322_309	" A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Alogliptin Compared With Placebo In Pediatric Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus", Prot. SYR-322_309
2015-000208-25 Codice Eudract	2015-000208-25 EudraCT Code
(di seguito la "Sperimentazione")	(hereinafter referred to as the "Trial")
- 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 09 Luglio 2018 con verbale n. 07/2018;	- The competent Ethics Committee Palermo 1 has issued its own favourable opinion for the issuance of the authorisation, in accordance with D.Lgs [Decreto Legislativo (Legislative Decree)] no. 211 of 24 JUN 2003 and other applicable regulations in the field, at the meeting of 09 July 2018 with minutes no. 07/2018;
- Che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;	- The Trial can only be started up if the Competent Authority has not raised reasoned objections within the legal time limits;
- Che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture	- the clinical trial involving patients within all areas of the
dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" potrà essere operata solo nel pieno rispetto del protocollo	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" facilities can only be conducted in full respect of Protocol
Dei principi fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, le ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (di seguito "ICH Guidelines") 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	The principles having a foundation within the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments, the ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (hereinafter "ICH Guidelines"), the guidelines of "Good Clinical Practice" (GCP) issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in line with the Guidelines issued by these same

h

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 tutte le leggi e i Regolamenti vigenti in materia.	organisations), in implementation of what is also set out by the Council of Europe Convention for the protection of human rights and the protection of human dignity in the application of biology and medicine executed in Oviedo on 04 APR 1997 and, finally, as per the contents of the Italian medical code of conduct for health professions and all the applicable Regulations and Laws in the field.
TRA	BETWEEN
L'azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (di seguito per brevità "Azienda") con sede in Palermo, Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Commissario Dr. Fabrizio De Nicola	The "Paolo Giaccone" University Hospital Polyclinic (hereinafter for brevity referred to as "Hospital") with head office in Palermo, Via del Vespro 129, Tax ID/VAT No. 05841790826, in the person of the Commissioner Dr Fabrizio De Nicola
E	AND
Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l. (di seguito per brevità "CRO" o "PRA" con sede legale in Via Borgogna, 8 -20122 Milano,	Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l. (hereinafter for brevity referred to as "CRO" or "PRA" with registered office in Via Borgogna, 8 -20122 Milan,
P.I. e C.F. n. 03977990963, rappresentata dal Dr. Ferdinando Viganò, Director Clinical Operations che agisce come appaltatore indipendente per conto di Takeda Development Centre Europe Ltd (di seguito per brevità "Promotore")	VAT No.and Tax ID 03977990963, represented by Dr Ferdinando Viganò, Director Clinical Operations acting as independent contractor in behalf of Takeda Development Centre Europe Ltd (hereinafter the "Sponsor")
SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE	IT IS THEREFORE AGREED AS FOLLOWS
Art. 1 Premesse	Art. 1 Recitals
Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.	The recitals and annexes thereof constitute an integral part of this contract.
Art. 2 - Referenti della Sperimentazione	Art. 2 - Contact Persons for the Trial
L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Dott.ssa Carla Giordano, che è indicato dalla sua firma per accettazione della presente Convenzione, in servizio presso la Divisione Malattie Endocrine, Del Ricambio E Della Nutrizione in qualità di Sperimentatore Principale.	The Hospital designates as Trial Manager for the above-mentioned trial, subject to formal acceptance, which is indicated by his/her signature in acknowledgement of this Agreement, Dr. Carla Giordano (hereinafter the "Investigator"), employed at Divisione Malattie Endocrine, Del Ricambio e Della Nutrizione as Principal Investigator.
Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà	The scientific and technical contact person for the Trial on behalf of the Sponsor will be
la Dr.ssa Yulia Lurye, MD 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.	Dr. Yulia Lurye, MD, who may appoint a project manager and have contact with the healthcare professionals in charge of planning and conducting the Trial in accordance with the provisions of the regulations referenced in the recitals.
L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la Divisione Malattie Endocrine, Del Ricambio e Della Nutrizione, da parte del personale del Promotore, CRO o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.	The Hospital accepts the monitoring visits that will be performed at the Divisione Malattie Endocrine, Del Ricambio E Della Nutrizione, by the staff of the Sponsor, CRO or another third-party company designated by the Sponsor, for the purposes of verifying the correct progress of the Trial.
L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la	The Hospital also accepts any audit inspections that will be performed at

h

<p>Divisione Malattie Endocrine, Del Ricambio E Della Nutrizione, da parte del personale del Promotore o delle CRO o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p> <p>Inoltre, l'Azienda acconsente a che le agenzie governative o altre autorità regolatorie appropriate (siano esse locali o straniere) avranno il diritto, in qualsiasi momento, di ispezionare il Centro dell'Azienda e la documentazione dello Studio dello Sperimentatore, dell'Azienda, di eventuali co-sperimentatori e di qualsiasi dipendente, agente o contraente di uno di essi. L'Azienda avviserà tempestivamente il Promotore di ogni controllo o ispezione da parte di autorità regolatorie e su richiesta, fornirà alla CRO e/o allo Sponsor copie di eventuali informazioni richieste, fornite o ricevute da un'autorità regolatoria locale e/o di altro Paese straniero.</p>	<p>Divisione Malattie Endocrine, Del Ricambio E Della Nutrizione, by the Sponsor's, CRO staff or another third-party companies appointed by the Sponsor in order to monitor the proper progress of the Trial.</p> <p>Further, the Hospital agrees that government agencies or other appropriate regulatory authorities (whether local or foreign) shall have the right to inspect, at any time, the Hospital's site and Trial records of Investigator, Hospital, any sub-investigator and any employee, agent or contractor of any of them. Institution shall promptly notify Sponsor of such regulatory inspections and upon request, provide copies of any information directly related to the Trial requested by, provided to or received by any local and/or foreign regulatory agency.</p>
<p>Art. 3 - <u>Inizio Sperimentazione e numero pazienti</u></p>	<p>Art. 3 - <u>Start of the Trial and Number of Patients</u></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 authorisations in accordance with current laws and internal regulations have been obtained.</p>
<p>Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 1 paziente entro Maggio 2020 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 200 pazienti.</p>	<p>At the trial centre at the Hospital, approximately 1 patient will be enrolled by May 2020 (estimated date). Among all the centres participating throughout the world, there will be a total maximum number of 200 patients enrolled.</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>As this is a multicentre Trial with competitive enrolment, the number of patients per centre may vary, up or down, depending on each centre's enrolment capacity.</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 presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.</p>	<p>The Parties note that any increase in the number of patients to be enrolled at the Hospital's trial centre must be agreed in advance between the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying the Ethics Committee of the expansion. It is understood that an increase in the number of patients as per the terms above does not require executing an amendment to this Agreement; the financial terms per patient agreed in the Agreement will apply to all 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</p>	<p>The Sponsor will promptly inform the Investigator in writing of the closing date for enrolments, that the total number of patients required internationally has been reached or that the scheduled deadlines have expired, and the Investigator will then be required to conduct the</p>

<p>Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione. L'Azienda e lo Sperimentatore prendono atto che il Promotore e la CRO si riservano il diritto di limitare l'entrata o l'arruolamento di soggetti in qualsiasi momento.</p>	<p>Trial only on those patients already enrolled on the date of said notification. Hospital and Investigator acknowledge that Sponsor and CRO reserve the right to limit entry or enrollment of subjects at any time.</p>
<p>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 not be liable and shall not pay any compensation for patients enrolled by the Investigator, on his/her own initiative, beyond the maximum number agreed or at a date following that of the enrolment notice.</p>
<p>Art. 4 - <u>Obbligazioni delle parti</u></p>	<p>Art. 4 - <u>The Parties' Obligations</u></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, Alogliptin e placebo nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione, in accordo con il Protocollo, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della sperimentazione, stessa, con ragionevole spesa a carico del Promotore. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure. Il Promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della sperimentazione. Per l'esecuzione della sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dalla</p>	<p>a) To provide to the Hospital, under its own responsibility and at its own expense, via the Pharmacy (pursuant to Article 20, paragraph 2, D.Lgvo [Decreto Legislativo (Legislative Decree)] 211/03 and subsequent amendments) the investigational medical products (IMP and PeIMP as provided in the Protocol and in accordance with the definition of the DM [Decreto Ministeriale (Ministerial Decree)] of 21 DEC 2007, i.e. Alogliptin e placebo, in the quantities and according to the methods required for the conduct of the Trial, packaged and labelled as described in the Protocol and the applicable legislation. The drugs must be accompanied by a regular transport document bearing a description of the products, quantities, preparation batch, expiry date, trial protocol reference, the destination department and the name of the trial manager. The Pharmacy of the Hospital will ensure proper storage of the investigational product, adopting all necessary measures, until it is handed over to the Principal Investigator, who upon receiving it will be the consignee. The consignee will keep an appropriate registry of all incoming and outgoing drugs, which will be kept constantly updated. The Hospital will use the investigational products supplied by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the trial in accordance with the Protocol, also undertaking to return any leftover amounts to the Sponsor at the end of the trial itself, with the reasonable cost of this being charged to the Sponsor. The Pharmacy of the Hospital will ensure proper storage of the investigational products, adopting all necessary measures. The Sponsor shall also arrange to pick up unused or partially used investigational drugs, or those that expire during the conduct of the trial. To conduct the Trial, the Sponsor agrees to provide the case report forms free of charge, as well as any other</p>



Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.	material required for the Trial or otherwise required for its conduct.
b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:	b) To pay the Hospital the following amounts:
- Oneri fissi per spese di carattere generale: nella misura prevista dal regolamento vigente presso l'Azienda, adottato con provvedimento n. 279 del 24.03.2015 e corrispondente al 10% del budget complessivo previsto per l'arruolamento dei pazienti.	- Fixed costs for general expenses: in the amount stated by the regulations in force at the Hospital, adopted by order no. 279 of 24 MAR 2015 and corresponding to 10% of the total budget established for the enrolment of patients.
- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione per ognipaziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF (Case Report Form) completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € € 3.140,00 + IVA e € 3.719,50 + IVA, se comprensivo della fase di pre-randomizzazione.	- To cover the costs arising from and/or generated by the trial, for each eligible and evaluable patient who is included and treated according to the Protocol and for whom the related CRF (Case Report Form) will be delivered, that is completed and considered valid by the Sponsor, the amounts indicated below, based on the activities carried out (amounts in euros, excluding VAT). The maximum fee per completed and assessable patient shall be € 3,140.00 + VAT or €3,719.50 + VAT, where inclusive of the pre-randomisation phase.
Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo, come riportato nell'Allegato B Budget .	These amounts include the costs of any tests and/or procedures explicitly established in the Protocol, as reported in the Exhibit B Budget.
- Il Promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un alterazione 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 e preventivamente approvati dalla CRO o dal 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, tramite la CRO da inviare ai seguenti indirizzi:	- The Sponsor will, in any case, reimburse the Hospital for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not scheduled in the Protocol or subsequent amendments thereto and not already covered by the fees listed above, if such activities become essential due to a change in a patient's clinical condition caused by the trial. Reimbursement will be made only on condition that these activities and the corresponding costs in accordance with the Hospital's fee schedule are promptly communicated, justified and documented in writing to the Sponsor and approved in advance by the CRO or Sponsor. There will be no payment, with the exception of the payment for expenses, for breach of the inclusion criteria and, in any case for improper or incomplete observance of the Protocol. The amounts set forth in this Article will be paid to the Hospital upon issuance of a correct invoice by the Hospital based on the cost summary submitted by the Sponsor, through CRO, to be sent to the following addresses:
Segreteria amministrativa Comitato Etico	Ethics Committee Administrative office
Il Promotore, tramite la CRO provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:	The Sponsor through CRO, agrees to settle the invoice issued by the Hospital within 60 days, via a bank transfer to the following bank account:
Beneficiario:	Beneficiary:

h

<p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo</p> <p>Dettagli bancari: Banca Nazionale del Lavoro S.p.A. Sede di Via Roma n. 297 c/c 218030 CIN: P CAB: 04600 ABI: 01005 IBAN : IT86P0100504600000000218030 BIC SWIFT : BNLITRR</p> <p>Anticipato a Sig. Massimiliano Di Lorenzo: Tel.: +39 091 655524 Fax: +39 091 655550 e-mail: max uni@yahoo.it</p>	<p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo</p> <p>Bank details: Banca Nazionale del Lavoro S.p.A. Sede di Via Roma n. 297 c/c 218030 CIN: P CAB: 04600 ABI: 01005 IBAN : IT86P0100504600000000218030 BIC SWIFT : BNLITRR</p> <p>Anticipato a Sig. Massimiliano Di Lorenzo: Tel.: +39 091 655524 Fax: +39 091 655550 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 in Sperimentazione.</p>	<p>4.2 The Hospital and the Investigator agree to comply with all the instructions, guidelines and recommendations specified in the Ethics Committee opinion. In addition, the Investigator will keep the Sponsor and the Ethics Committee informed of the progress of the Trial and will be responsible for notifying them of any serious adverse events or side effects directly or indirectly connected to the administration of the drug that occur during the Trial.</p>
<p>La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per (a) quindici (15) anni dopo la conclusione dello Studio presso tutte le strutture cliniche o (b) il periodo richiesto dalle ICH Guidelines. In nessun caso, inclusa, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la scadenza del periodo di conservazione di cui sopra, l'Azienda o lo Sperimentatore potranno rimuovere dal Centro dell'Azienda o distruggere la documentazione della Sperimentazione senza il previo consenso scritto del Promotore.</p> <p>Lo Sperimentatore ha la responsabilità di: (a) firmare e inoltrare tempestivamente alla CRO un certificato di divulgazione finanziaria, il cui modello verrà fornito dalla CRO, insieme a un certificato simile firmato per ogni co-sperimentatore, e avvisare tempestivamente per iscritto la CRO se dovessero verificarsi modifiche rilevanti alle informazioni incluse in tale/i certificato/i durante la Sperimentazione, o nel periodo di dodici (12) mesi immediatamente successivo alla conclusione della</p>	<p>Documentation relating to the Trial that remains in the Hospital's possession must be retained for the longer of: (a) 15 years after the conclusion of the Trial at all clinical sites; or (b) the period required by the ICH Guidelines. In no event, including without limitation expiration of the foregoing retention periods, shall either Hospital or Investigator remove from the Hospital's site or destroy any Trial records without the prior written consent of Sponsor.</p> <p>The Investigator shall be responsible for: (a) promptly signing and submitting to CRO, a Certificate of Financial Disclosure, the form of which will be provided by CRO, together with a similar signed Certificate for any sub-investigator, and promptly notifying CRO in writing if any relevant changes occur in the information included in such Certificate(s) during the Trial or during the twelve (12) month period immediately following the completion of the Trial at the Hospital's site; and (b)</p>

<p>Sperimentazione presso il Centro dell'Azienda; e (b) firmare e sottoporre tempestivamente alla CRO una dichiarazione dello Sperimentatore,</p> <p>L'Azienda e lo Sperimentatore affermano che né essi stessi, né alcuno dei membri dello staff della Sperimentazione o alcun altro soggetto o ente impiegato a qualsiasi titolo nell'esecuzione della Sperimentazione è stato interdetto dal far parte dell'industria farmaceutica o dal partecipare in ricerche cliniche da qualsiasi agenzia governativa o autorità sanitaria pertinente (inclusa la United States Food and Drug Administration). Se tali soggetti o enti vengono interdetti o soggetti a procedimenti di interdizione, lo Sponsor e la CRO devono essere avvisati tramite notifica scritta entro 2 giorni lavorativi.</p> <p>Per "campioni biologici" si intendono i campioni di sangue, di fluido e di tessuto prelevati dai soggetti arruolati nella Sperimentazione, inclusi eventuali materiali tangibili derivati da tali campioni. L'Azienda e lo Sperimentatore preleveranno, conserveranno, utilizzeranno e trasferiranno i campioni biologici solo in conformità al Protocollo e al Modulo di consenso informato pertinente. L'Azienda e lo Sperimentatore non preleveranno né conserveranno quantità aggiuntive di campioni biologici per utilizzi non descritti nel Protocollo pertinente. Al completamento o al termine dello Studio, l'Azienda e lo Sperimentatore consegneranno o smaltiranno i campioni biologici nel rispetto delle indicazioni del Promotore e/o di ogni relativa disposizione del Protocollo.</p>	<p>promptly signing and submitting to CRO, a Statement of Investigator.</p> <p>Hospital and Investigator certify that neither of them, nor any of Trial staff or any other person or entity used in any capacity in connection with the Trial has been debarred from participation in the pharmaceutical industry or clinical research by any relevant government or health authority (including the United States Food and Drug Administration). If any such person or entity becomes debarred or is the subject of a debarment proceeding, the Sponsor and CRO will be notified in writing within 2 business days.</p> <p>"Biological Samples" means blood, fluid and tissue samples collected from subjects enrolled in the Trial, including any tangible materials derived from such samples. Institution and Investigator will collect, retain, use and transfer Biological Samples, only in accordance with the Protocol and the applicable informed consent. Hospital and Investigator will not collect or reserve additional quantities of Biological Samples for use in research not described in the applicable Protocol. Upon completion or termination of the Trial, Hospital and Investigator will deliver or dispose of the Biological Samples according to Sponsor's instructions and/or any relevant provisions in the Protocol.</p>
<p><u>Art. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</u></p>	<p><u>Art. 5 - Patient Personal Data Processing Responsibilities</u></p>
<p>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.</p>	<p>Pursuant to D. Lgs 196/2003 "Personal Data Protection Code", and the Resolution of the Garante [Italian Data Protection Authority] (Resolution 52 dated 24 JUL 2008), the Hospital and the Sponsor are, each for the areas within their own competence, independent Controllers of the data processing operations related to conducting the Trial under this agreement.</p>
<p>Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art.2.</p>	<p>The Supervisor for the processing of the data of which the Hospital is the Controller is the Trial Manager or Investigator as per Art. 2.</p>
<p>Lo Sperimentatore, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato</p>	<p>The Investigator, before starting the Trial, must obtain from the patient the required written informed consent document, in the form approved</p>

<p>scritto, secondo il modello approvato dal Promotore e dal Comitato Etico, 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.</p>	<p>by the Sponsor and the Ethics Committee, which must also be provided in accordance with D. Lgs. 196/03. The Hospital will be responsible for retaining this document.</p>
<p>Art. 6 -Dati personali delle Parti</p> <p>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.</p> <p>Prima e durante la Sperimentazione, la CRO e/o il Promotore richiederanno, raccoglieranno, conserveranno e trasferiranno ad altri soggetti collocati in diversi paesi nel mondo, le informazioni personali dello Sperimentatore o di altri membri dello staff della Sperimentazione per scopi di ricerca sotto la direzione del Promotore.</p> <p>Il Promotore sarà il titolare del trattamento di tali dati personali nella misura in cui i dati personali siano trasferiti al Promotore, o trattati dalla CRO per conto del Promotore ai fini della Sperimentazione, ad eccezione del caso in cui la CRO tratti gli eventuali dati personali, di cui al presente Contratto, per i propri scopi, o, altrimenti, in maniera analoga a un titolare del trattamento, allora in tale caso la CRO sarà il titolare del trattamento di tali dati personali, in relazione a dette operazioni.</p> <p>Lo Sperimentatore e l'Azienda con il presente prestano il loro consenso e accettano di ottenere eventuali consensi necessari da altro loro personale della Sperimentazione, per la raccolta, l'uso, il trattamento e il trasferimento di dati personali per le finalità di ricerca summenzionate.</p>	<p>Art. 6-Personal Data of the Parties Hereto</p> <p>The Parties acknowledge that Law Decree no. 201 of 06 DEC 2011, converted with amendments, by Law no. 214 of 22 DEC 2011, Art. 40, restates the definitions of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that the data of "legal persons, entities, and associations" shall not be considered as personal data, and that the latter shall not be considered as "interested parties" for the purposes of the Code.</p> <p>Prior to and during the Trial, CRO and/or Sponsor will request, collect, retain and transfer to other parties located in countries throughout the world personal information of Investigator and other Trial staff for research purposes at the direction of the Sponsor. The Sponsor shall be the data controller for such personal data to the extent that the personal data is transferred to the Sponsor or processed for Trial purposes by CRO on the Sponsor's behalf, otherwise if CRO deals with any personal data under this Agreement for CRO's own purposes or otherwise in the manner of a data controller, CRO shall be the data controller of such personal data to the extent of such dealings. Investigator and Institution hereby give their consent and agree to obtain any necessary consents from other Trial staff, for the collection, use, processing and transfer of personal data for those research purposes.</p>
<p>Art. 7 - Segretezza, - Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati</p>	<p>Art. 7 - Confidentiality, Policy on Publication of Data, Ownership of Data and Results</p>
<p>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 o dalla CRO o da qualunque altro rappresentate di uno dei due, connesse con o per l'esecuzione della Sperimentazione e relativa al prodotto in sperimentazione (tutti i summenzionati dati,</p>	<p>Notwithstanding the provisions of article 7, the Hospital, also pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of the GCP implemented by the D.M. of 15 JUL 1997, undertakes to maintain the confidentiality of all the data, news, and information provided by the Sponsor or CRO or any representative of either of them relating to or for the conduct of the Trial and the IMP (all of the aforementioned data, news, information and IMP to be deemed the sole</p>





<p>notizie e informazioni e prodotti sperimentali sono da considerarsi informazioni confidenziali e di esclusiva proprietà del Promotore) e a non rivelarle a chicchesia, se non previo consenso scritto del Promotore, per la durata del presente contratto e per un periodo di 10 anni successivo al completamento della Sperimentazione presso tutti i centri, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.</p>	<p>property and confidential information of Sponsor) and not to disclose these to anyone without the prior written consent of the Sponsor during the terms of this Agreement and for a period of 10 years after completion of the Trial at all sites, also undertaking not to use the same for purposes other than those pertaining to the Trial.</p>
<p>L'Azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo allo staff dello Sperimentatore e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.</p>	<p>Furthermore, the Hospital undertakes to extend this obligation to the Investigator's trial staff and any other person who, for any reason, may become aware of such data, news, and information.</p>
<p>Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:</p>	<p>Without prejudice to the above, the disclosure of information is authorised:</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Ai componenti del Comitato Etico; 	<ul style="list-style-type: none"> - To members of the Ethics Committee;
<ul style="list-style-type: none"> - Alle Autorità Regolatorie; 	<ul style="list-style-type: none"> - To the Regulatory Authorities;
<ul style="list-style-type: none"> - 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; 	<ul style="list-style-type: none"> - If the information must be made public in line with an imperative regulatory provision or by order of a public authority, as long as the Hospital promptly notifies the Sponsor.
<ul style="list-style-type: none"> - Qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore. Poiché il fine ultimo della SPERIMENTAZIONE è il miglioramento delle 	<ul style="list-style-type: none"> - If the information is placed in the public domain by the Sponsor. Since the ultimate goal of the TRIAL is to increase the
<p>conoscenze sull'IMP, le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.</p>	<p>understanding of the IMP, the Parties agree to the need to ensure the widest distribution and dissemination of the results in a consistent and responsible manner.</p>
<p>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 sottomettere i risultati per la pubblicazione del Promotore, comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.</p>	<p>The Sponsor, also pursuant to the Circolare del Ministero della Salute [Ministry of Health Circular] no. 6 of 02 SEP 2002, agrees to make public the results of the TRIAL, in a timely manner, as soon as these are available from all the centres that participated in the TRIAL and to submit the results for publication by Sponsor no later than 12 months following its conclusion, also using the specific section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche [National Monitoring Centre for Clinical Trials].</p>
<p>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 brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e</p>	<p>The Investigator, pursuant to Art. 5, paragraph 3, letter c) of the Decree of 12 MAY 2006, must be granted the right to disseminate and publish the results and, in compliance with the provisions in force with regard to the confidentiality of sensitive data and patent protection, there should be no restrictions regarding the dissemination and publication of the results by the Sponsor other than</p>




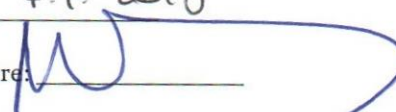
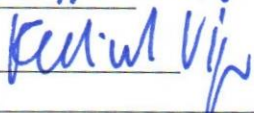
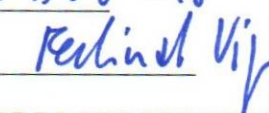
sottoscritto dallo Sperimentatore.	those contained in the Protocol accepted and signed by the Investigator.
Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può 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 diciotto (18) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.	Since the Trial is being conducted in many centres at international level, according to scientific standards, the results obtained at a single Trial Centre cannot be published before the first multicentre publication, to ensure that all the data from all the participating centres is received, processed, and analysed. If such publication does not take place within eighteen (18) months of full completion of the Trial, the Investigator can submit or publish the results obtained at the Hospital subject to the Sponsor's consent; consent cannot be denied without valid reasons.
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).	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 (which may relate to a conference-type event or written articles), at least 60 days prior to submission of the publication and/or presentation.
Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di: (a) notificare per iscritto allo Sperimentatore e all'Azienda che tale proposta di pubblicazione e/o presentazione divulga informazioni riservate e lo Sperimentatore e l'Azienda contestualmente convengono di apportare eventuali cambiamenti o cancellazioni necessari ad impedire la divulgazione delle informazioni riservate, e (b) 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.	The Sponsor will have a period of 45 days from receipt of the final manuscript to review it, and will have the right, during this period, to: (a) notify Investigator and Hospital in writing that such proposed publication and/or presentation discloses Sponsor's confidential information, and Investigator and Hospital hereby agree to make any changes or deletions prior to publication necessary to prevent disclosure of such confidential information; and (b) request a postponement of the publication or disclosure if a review of the final manuscript reveals elements that might support a patent protection initiative.
La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione, unitamente ai diritti su qualsiasi invenzione e sviluppo scoperto durante la conduzione della Sperimentazione o quale risultato dell'utilizzo dei dati della o derivanti dalla 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. L'Azienda o lo Sperimentatore comunicheranno tempestivamente per iscritto al Promotore tutte le invenzioni e gli sviluppi ottenuti dall'Azienda o dallo Sperimentatore, dai co-sperimentatori o da	The ownership of the rights to the Trial results together with the rights to any inventions and developments discovered in the conduct of the Trial or as a result of using data from the Trial, exclusively pertains to the Sponsor, which acquires all the respective rights of ownership and economic enjoyment. Hospital or Investigator shall promptly notify CRO in writing of any such invention or development discovered by Hospital or Investigator, any sub-investigator or any of their respective employees, agents or contractors and shall fully cooperate with Sponsor to vest rights therein in Sponsor and to obtain patents or other

ciascuno dei loro rispettivi dipendenti e coopereranno appieno con il Promotore per conferire diritto esclusivo al Promotore e per ottenere brevetti o altri strumenti di protezione giuridica in merito.	legal protections thereon.
Art. 8 - Copertura Assicurativa	Art. 8 - Insurance Coverage
Si dà atto che il Promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla appropriata somministrazione del farmaco sperimentale o a procedure eseguite in accordo con il protocollo. Il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa	It is acknowledged that the Sponsor, in compliance with current laws, has obtained an appropriate third-party liability insurance policy covering death and all temporary and/or permanent disabilities in the health condition of patients involved in the Trial or any other indemnifiable personal injury traceable to the proper administration of the IMP or a procedure in accordance with the Protocol. The Sponsor has taken out with the Insurance Company
HDI Global SE - Rappresentanza Generale per l'Italia una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n. 01589881-14000	HDI Global SE - General Branch for Italy a civil an Insurance Policy for third-party liability in Clinical Trials in Italy under no. 01589881-14000
Art. 9 - Decorrenza del contratto	Art. 9 - Effective Date of the Contract
Le parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro Sperimentale presso l'Azienda.	The Parties agree that this document shall take effect from the last date it was signed and shall remain in effect until the closure of the Hospital's Trial Centre.
Art. 10 - Recesso - Interruzione anticipata	Art. 10 - Withdrawal - Early Termination
Il Promotore e la CRO si riservano il diritto di ritirarsi in qualunque momento dal presente Contratto, secondo quanto previsto dall'art. 1373 del Codice civile, inviando una semplice comunicazione scritta all'Azienda. L'Azienda si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa: (a)	Sponsor and CRO reserve the right to withdraw from the Agreement at any time for any reason, pursuant to article 1373 of the Italian Civil Code, by sending a simple written communication to the Hospital. Hospital reserves the right at any time, with 30 days' prior written notice, to withdraw from the agreement: (a)
per gravi e documentate inadempienze della CRO e a tale violazione non viene posto rimedio entro trenta (30) giorni dal ricevimento del relativo avviso; (b) in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza dei pazienti coinvolti e tale constatazione è basata su ragionevoli pareri medici; (c) lo Sperimentatore non è in grado di portare avanti la Sperimentazione e non si ravvisa una sostituzione accettabile per il Promotore e per l'Azienda; o l'approvazione della Sperimentazione viene ritirata dalle autorità governative o sanitarie pertinenti o dal CE dell'Azienda. In tale caso, lo Sperimentatore	due to serious and documented default by the CRO and such breach is not cured within 30 days of receipt of written notice thereof; (b) any time if it has a valid and documentable reason for believing that continuing the Trial might pose an unacceptable risk for safety of the patients involved and such determination is based on reasonable medical judgment; (c) the Investigator is unable to continue the Trial and a replacements acceptable to Sponsor and Hospital is not identified; or (d) the approval of the Trial is withdrawn by the applicable government or health authority or the Hospital's Ethics Committee. In this case, the Investigator and/or the Hospital will cease enrolling patients, cease treatment with the IMP and any other drugs

e/o l'Azienda cesseranno di arruolare pazienti, interromperanno il trattamento con il farmaco sperimentale e ogni altro farmaco fornito per la Sperimentazione per quanto possibile dal punto di vista medico, restituiranno o distruggeranno il farmaco sperimentale e gli altri farmaci forniti per la Sperimentazione in accordo con le istruzioni della CRO e i requisiti regolatori e porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.	provided for the Trial to the extent medically permissible, return or dispose of all IMP and other drugs provided for the Trial in accordance with instructions provided by CRO and regulatory requirements, and bring to an end all activities not yet concluded, acting to ensure maximum patient protection.
Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore, tramite la CRO, corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento in connessione con la Sperimentazione come richiesto dal Protocollo e indicato nelle disposizioni relative al budget nel presente contratto. Se un pagamento supera l'importo dovuto per i servizi eseguiti in virtù del Protocollo, l'Azienda restituirà immediatamente l'importo in eccesso alla CRO.	In the event of early termination of the Trial, the Sponsor, through CRO, will pay the Hospital for reimbursements of expenses and fees actually owed at that time in connection with the Trial as required under the Protocol and contemplated in the budget provisions in this Agreement. If the payments exceed the amount owed for services performed under the Protocol, Hospital shall promptly return the excess balance to CRO.
Art. 11 - Registrazione e bolli	Art. 11 - Registration and Stamp Duty
Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.	This agreement is subject to registration only in the event of use. Stamp duties shall be payable by the Sponsor.
Art. 12 - Foro competente e normativa applicabile	Art. 12 - Court with Jurisdiction and Applicable Law
La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della	This Agreement is subject to Italian law. For any disputes arising from the application and interpretation of this
presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale o facoltativo.	agreement, the Court of Palermo will have exclusive jurisdiction, with the express exclusion of any other general or optional Court.
Art. 13 - Modifiche ed integrazioni	Art. 13 - Amendments and Addenda
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.	Any changes to this Agreement, subject to agreement between the Parties, may only be made by means of the appropriate written amendments. The Parties mutually acknowledge that all parts of the contract have been negotiated and therefore the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Civil Code are not applicable.
Art. 14 - Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti	Art. 14 - Prevention of Corruption, Compliance with Laws, and Parties' Obligations
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,	The Sponsor and the Hospital agree that the provisions set out under this Contract do not constitute and cannot constitute an incentive or fee for any intention - past, present or future - to prescribe, manage, advise, acquire, pay, reimburse, authorise, approve or supply any product or service

h



autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.	sold or distributed by the Sponsor.
L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.	The Hospital acknowledges that any support from and/or payment by the Sponsor is and shall remain independent of any decision of the Hospital as regards the choice of medicinal products by doctors and/or pharmacists operating for and in 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, o chiunque altro 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 e ogni altra legge e regolamento applicabile in materia di anti-corrruzione. L'Azienda o lo Sperimentatore devono immediatamente inviare una notifica alla CRO e al Promotore non appena vengano a conoscenza di qualsiasi inadempimento da parte dell'Azienda o della Sperimentatore degli obblighi indicati nel presente articolo.	The Parties agree that they will not directly or indirectly pay or promise to pay and/or authorise the payment of any amount and will not give or promise to give or authorise the donation of valuable property, to any public official, doctor, or person associated with a healthcare organisation or anyone else, in order to obtain or maintain a commercial activity or ensure an undue advantage for the Sponsor. The Hospital represents and warrants that it will comply with Italian and any other applicable laws and regulations applicable in the field of anti-corruption. Hospital or Investigator shall notify CRO and Sponsor immediately upon becoming aware of any breach of Hospital's or Investigator's obligations under this Article.
Letto, approvato e sottoscritto.	Read, approved and signed.
p. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Il Commissario	For Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" The Commissioner
Dr. Fabrizio De Nicola Data: <u>7. P 2018</u> Firma: 	Dr. Fabrizio De Nicola Date: <u>7. P 2018</u> Signature: 
p. Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. Director of Clinical Operations	For Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. Director of Clinical Operations
Dr. Ferdinando Viganò Data: <u>02 AUG 2018</u> Firma: 	Dr. Ferdinando Viganò Date: <u>02 AUG 2018</u> Signature: 

ALLEGATO A	EXHIBIT A
<p data-bbox="174 383 758 412">[BUDGET E SCADENZIARIO DEI PAGAMENTI]</p> <p data-bbox="174 445 758 853">Pagamenti: Il pagamento sarà effettuato a favore di: Nome beneficiario: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" Indirizzo beneficiario: Via del Vespro 129, Palermo Nome della banca: Banca Nazionale del Lavoro S.p.A. IBAN: IT86P010050460000000218030 ABI: 04600 CAB: 01005 CIN: P ID SWIFT/BIC: BNLITRR Nome del titolare del conto bancario: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"</p> <p data-bbox="174 920 758 1171">Fatture: Le fatture saranno elaborate trimestralmente. Tutte le fatture originali relative allo Studio devono essere presentate per il rimborso a PRA (e devono fare riferimento a PRA come destinatario della fattura) al seguente indirizzo e devono includere il dettaglio corretto di tutti gli importi, la documentazione di supporto e un numero di riferimento del centro per la fattura:</p> <p data-bbox="174 1205 758 1294">Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l. Via Borgogna 8 20122 Milano, Italia</p> <p data-bbox="174 1339 758 1368">Via email: investigatorinvoices@prahs.com</p> <p data-bbox="174 1402 758 1431">Reference: SYR-322_309, Dr. Giordano</p> <p data-bbox="174 1464 758 1554">Le fatture dovranno riportare il numero di partita IVA di Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l.: 03977990963</p> <p data-bbox="174 1588 758 1677">Informazioni relative allo stato di pagamento o alle fatture possono essere inviate a: InvestigatorInvoices@prahs.com</p> <p data-bbox="174 1711 758 1939">Arruolamento: L'Istituto prende atto che il presente Studio è concepito per valutare un numero prestabilito di soggetti. L'Istituto dovrà adoperarsi per effettuare l'arruolamento secondo quanto previsto nel Contratto. Al termine dell'arruolamento del numero di soggetti previsto per l'intero Studio, l'Istituto verrà informato e riceverà istruzioni in</p>	<p data-bbox="785 383 1346 412">[PAYMENT SCHEDULE AND BUDGET]</p> <p data-bbox="785 445 1357 887">Payments: Payment shall be made to: Payee name: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" Payee address: Via del Vespro 129, Palermo Bank name: Banca Nazionale del Lavoro S.p.A. IBAN: IT86P010050460000000218030 ABI [Associazione Bancaria Italiana (Italian Banking Association Number)]: 04600 CAB [Codice di Avviamento Bancario (Bank Routing Code)]: 01005 CIN: P ID SWIFT/BIC: BNLITRR Name of the bank account holder: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"</p> <p data-bbox="785 920 1357 1137">Invoices: Invoices will be processed quarterly. All original invoices relating to the Study must be submitted to PRA for reimbursement (and must indicate PRA as the recipient of the invoice) to the following address and must include the correct detail for all amounts, supporting documentation and a reference number for the Site for the invoice:</p> <p data-bbox="785 1205 1357 1294">Pharmaceutical Research Associates Italy, S.r.l. Via Borgogna 8 20122 Milano, Italy</p> <p data-bbox="785 1339 1357 1368">Via email: investigatorinvoices@prahs.com</p> <p data-bbox="785 1402 1357 1431">Riferimento: SYR-322_309, Dr. Giordano</p> <p data-bbox="785 1464 1357 1554">Invoices must state the VAT number for Pharmaceutical Research Associates Italy, s.r.l.: 03977990963</p> <p data-bbox="785 1588 1357 1655">Inquiries regarding payment status or invoices can be sent to: InvestigatorInvoices@prahs.com</p> <p data-bbox="785 1711 1357 1939">Enrolment: The Institution acknowledges that this Study was conceived of to assess a predetermined number of subjects. The Institution shall make its best efforts to complete the enrolment in accordance with the Agreement. Upon completion of enrolment of the number of subjects required for the entire Study, the Institution will be informed</p>

merito alla sospensione dell'arruolamento dei soggetti.

Lo Studio sarà pagabile come segue:

Costo per soggetto: L'Istituto sarà pagato per soggetto completato e valutabile come di seguito definito in base agli importi previsti nel Budget, meno il dieci per cento (10%), più IVA. I pagamenti saranno effettuati trimestralmente in Euro e si baseranno sulle visite completate verificate nelle Schede di raccolta dati elettroniche (eCRF) dei soggetti e sul ricevimento di fattura corretta e dettagliata. Un paziente completato e valutabile è definito come segue: (i) tutte le procedure devono essere eseguite secondo il protocollo e le linee guida ICH GCP, (ii) un paziente dovrà essere incluso solo in base ai criteri di inclusione/esclusione, e (iii) tutti i dati sono documentati con precisione e completezza. Nel caso in cui un paziente non completi tutte le visite, come specificato nel Protocollo, PRA sarà esclusivamente obbligata ad effettuare il pagamento per tale paziente pro-rata, per visita completata e in base alla eCRF.

IVA e altre imposte: PRA detraerà le imposte appropriate come richiesto dalle leggi nazionali. Ove sia necessaria una fattura con IVA, i pagamenti saranno effettuati solo dopo che PRA avrà ricevuto una fattura con IVA valida. Nei casi in cui l'IVA non è applicabile, è comunque richiesta una fattura prima dell'esecuzione di qualsiasi pagamento ai sensi del presente Contratto.

Quota di start-up dello studio: Un corrispettivo una tantum non restituibile di 903,00 euro per le attività di start-up dello studio sarà pagabile all'Istituto previa conferma dell'approvazione da parte dell'IRB/CE, della piena esecuzione del Contratto e del completamento di eventuali requisiti preliminari allo studio come specificati dallo Sponsor o da PRA.

Terze parti: Eventuali compensi dovuti a terze parti designate dall'Istituto secondo quanto definito nel presente programma dei pagamenti saranno gestiti e corrisposti dall'Istituto.

Comitato Etico: Gli onorari del Comitato Etico sono pagati da PRA e non sono inclusi nel compenso per soggetto dello studio.

and will receive instructions for suspending enrolment of subjects.

The Study shall be paid for as follows:

Cost per subject: The Institution will be paid per completed and assessable subject as defined below based on the amounts shown in the Budget, less ten percent (10%), plus VAT. Payments will be made quarterly in euros and will be based on the completed visits verified in the subjects' electronic Case Report Forms (eCRFs) and upon receipt of an accurate and detailed invoice. A completed and assessable patient is defined as follows: (i) all procedures must be performed in accordance with the Protocol and the ICH GCP guidelines, (ii) a patient shall be included solely on the basis of the inclusion/exclusion criteria, and (iii) all data are precisely and completely documented. If a patient does not complete all the visits as specified in the protocol, PRA will be required only to make a pro-rata payment for that patient based on completed visits and based on the eCRF.

VAT and other taxes: PRA will deduct applicable taxes as required by national laws. Where an invoice with VAT is necessary, payments shall be made only after PRA has received a valid invoice with VAT. In cases where VAT is not applicable, an invoice will still be required before any payment is made under this Agreement.

Study start-up fee: A one-time, non-returnable fee of €903.00 for study start-up activities will be payable to the Institution upon confirmation of approval by the IRB/EC, full execution of the Agreement and completion of any preliminary requirements for the study as specified by the Sponsor or PRA.

Third parties: Any compensation payable to third parties designated by the Institution as set forth in this payment schedule shall be managed and paid by the Institution.

Ethics Committee: The Ethics Committee's fees were paid by PRA and are not included in the per-subject compensation for the study.

Compensi del laboratorio centrale: I costi del laboratorio centrale saranno sostenuti dallo Sponsor.

Mancate qualificazioni allo screening: L'Istituto riceverà un rimborso per una mancata qualificazione allo screening (come in seguito definito) per ogni soggetto arruolato/randomizzato. L'Istituto sarà rimborsato in base alla procedura conformemente alle tariffe indicate nel budget. Ai fini del presente Contratto, con il termine "mancata qualificazione allo screening" si intende qualsiasi soggetto dello studio che inizialmente sembra soddisfare i criteri di screening preliminare, sottoscrive il modulo di consenso informato, completa la visita di screening preliminare e/o di screening, ma non viene randomizzato nello studio. Il pagamento per le "Mancate qualificazioni allo screening" sarà effettuabile all'Istituto previa ricezione di fatture corrette e dettagliate.

Visite non programmate: Ai fini del presente Contratto, una "Visita non programmata" indica una visita del soggetto che non è espressamente prevista dalle procedure dello Studio programmate del Protocollo, ma che (i) può essere richiesta per lo Studio come disposto dallo Sperimentatore o (ii) può essere correlata ad un evento avverso manifestatosi durante lo Studio o che è comunque necessaria ai fini dello Studio, come disposto dallo Sperimentatore, per la salute e il benessere del soggetto dello Studio. Le visite o procedure relative alle cure standard del paziente, che non sono richieste dal Protocollo, non sono considerate Visite non programmate ai fini del presente Contratto.

Le Visite non programmate saranno rimborsate in base alla procedura conformemente alle tariffe indicate nell'Allegato A, dopo la revisione e l'approvazione delle informazioni e/o della documentazione richiesta da parte dello Sponsor, la cui approvazione non deve essere irragionevolmente negata o rinviata. L'Istituto si impegnerà a fornire una notifica anticipata allo Sponsor o al suo incaricato, prima che la procedura sia eseguita. Nel caso in cui le tariffe relative al rimborso per procedure necessarie dal punto di vista medico non siano incluse nell'Allegato A, l'importo del rimborso per tali procedure sarà esaminato in buona fede dallo Sponsor, prima di una approvazione o disapprovazione da parte dello Sponsor di tali spese,

Fees for the central lab: The Sponsor will pay the costs of the central lab.

Screening failures: The Institution shall receive a reimbursement for a screening failure (as defined below) for each subject who is enrolled/randomized. The Institution shall be reimbursed based on the procedure in accordance with the rates stated in the budget. For purposes of this Agreement, the term "screening failure" means any study subject who initially seems to satisfy the preliminary screening criteria, signs the informed consent form, completes the preliminary screening and/or screening visit, but is not randomized into the study. Payment for "screening failures" shall be made to the Institution upon receipt of accurate and detailed invoices.

Unscheduled visits: For purposes of this Agreement, an "Unscheduled Visit" means a subject visit that is not expressly provided for by the Study procedures scheduled in the Protocol, but (i) which may be required for the Study as ordered by the Investigator or (ii) may be associated with an adverse event that occurs during the Study or which is otherwise necessary for purposes of the Study, as ordered by the Investigator, for the health and well-being of a Study subject. Visits or procedures relating to standard patient care that are not required by the Protocol are not considered Unscheduled Visits for purposes of this Agreement. Reimbursement shall be made for Unscheduled Visits based on the procedure in accordance with the rates indicated in Exhibit A, after review and approval of the information and/or documentation required by the Sponsor, whose approval may not be unreasonably denied or delayed. The Institution agrees to provide advance notice to the Sponsor or to its designee before the procedure is performed. If the rates relating to reimbursement for procedures that are necessary from a medical standpoint are not listed in Exhibit A, the amount of the reimbursement for such procedures shall be examined in good faith by the Sponsor before the Sponsor approves or disapproves of those expenses, which may not be unreasonably denied or delayed.



che non deve essere irragionevolmente negata o rinviata.

Pagamento finale: Il pagamento finale, comprensivo di ritenuta del dieci per cento (10%), sarà dovuto al termine della visita di chiusura e alla ricezione di quanto segue: (i) tutta la documentazione dello studio, (ii) la contabilità del farmaco in studio non utilizzato, (iii) tutte le eCRF compilate e corrette ed eventuali quesiti e (iv) eventuali richieste di chiarimenti formulate da PRA o dallo Sponsor per quanto riguarda i dati o i documenti dello studio. L'Istituto avrà trenta (30) giorni di tempo dal ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze nei pagamenti verificatesi nel corso dello Studio.

Tutti i costi dovranno essere fatturati entro un mese dalla conclusione della Sperimentazione per garantire il pagamento. L'Istituto si impegna a compilare e restituire il modulo PAF allegato in forma di Allegato B (se applicabile).

Non saranno prese in considerazione altre richieste di finanziamento senza il previo consenso scritto dello Sponsor o di PRA.

Final payment: The final payment, including the ten percent (10%) retainage, shall be payable at the end of the closing visit and receipt of the following: (i) all study documentation, (ii) the accounting for unused study drug, (iii) all completed and accurate eCRFs with all queries [resolved], and (iv) any requests for clarifications made by PRA or the Sponsor regarding study data or documents. The Institution will have thirty (30) days after receipt of the final payment to question any discrepancies in the payments made during the Study.

All costs must be invoiced no later than one month after the conclusion of the Trial to ensure payment. The Institution agrees to complete and return form PAF attached as Exhibit B (if applicable).

Other requests for financing without the prior written consent of the Sponsor or PRA will be considered.

Pre-randomization + Randomization

Study Assessments	Unit Costs	Screening		Pre-randomization Stabilization Period (if needed)		Double Blind Treatment Period Weeks 1-52 After Randomization**								End-of-Treatment Visit	Follow-Up Visit**
		Screening Visit Up to 14 days	At least every 3 months	Week -1	Baseline Visit (Day 1)	Week 4* ± 2 days	Week 12 ± 7 days	Week 18*** ± 7 days	Week 26 ± 7 days	Week 39 ± 7 days	Week 45* ± 7 days	Week 52 ± 7 days	Week 54* ± 7 days		
Informed Consent and Assent	€ 75.00	€ 75.00													
Inclusion/exclusion	€ 21.00	€ 21.00	€ 21.00	€ 21.00											
Demographics: medical history (including medication history and concurrent conditions), complete physical examination, vital signs, temperature, body weight and height	€ 133.00	€ 133.00													
Diabetes education including glucometer training	€ 47.00	€ 47.00	€ 23.50		€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00							
Complete physical exam, temperature, body weight, and height	€ 100.00				€ 100.00			€ 100.00						€ 100.00	
Brief physical exam (includes respiratory system, cardiovascular system, nervous system, dermatologic system, and gastrointestinal system)	€ 48.00					€ 48.00			€ 48.00						
Vital Signs	€ 33.00														
12-lead ECG	€ 30.00	€ 30.00			€ 30.00			€ 30.00						€ 30.00	
Issue subject diary and glucometer	€ 28.00														
Review diaries and glucometer readings	€ 47.00		€ 28.00		€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00						€ 47.00	
Review concomitant medications	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	
Pre-treatment events and Adverse events	€ 18.00		€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	
Central lab: Hematology, serum chemistry, lipid panel, amylase/lipase, urinalysis, c-peptide, eGFR, HbA1c, CD26 surface antigen, biomarker labs (bone specific alkaline phosphatase and c-terminal telopeptide), IGF-1, and IGF-1:BP3	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	
Central lab shipping and handling	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	
Tanner Staging Scoring	€ 19.00				€ 19.00			€ 19.00						€ 19.00	
Central lab: PK collection	€ 36.00				€ 36.00			€ 36.00						€ 36.00	
Telephone Visit	€ 15.00							€ 15.00						€ 15.00	
Non-Procedures															
General Expenses	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	
Pharmacy (includes Preparation, Dispensing and Drug accountability)	€ 13.00				€ 13.00			€ 13.00						€ 13.00	
Total per Visit (without overhead)		€ 465.00	€ 329.50	€ 278.00	€ 469.00	€ 444.00	€ 368.00	€ 469.00	€ 308.00	€ 121.00	€ 373.00	€ 121.00	€ 373.00	€ 106.00	
Cost per Completed Subject	€ 3,719.50														



Invoiceable Procedures	Unit Cost
Optional Pharmacogenomics Informed Consent	€ 75.00
FPG (collected only from subjects who arrive at clinic in fasted state) (central lab)	€ 36.00
Central lab shipping and handling	€ 35.00
2-hour PPG (central lab)	€ 36.00
C-Peptide for 2-hour PPG (central lab)	€ 36.00
Pharmacy Preparation and dosing for PPG subjects	€ 13.00
Serum Pregnancy Test	€ 30.00
Urine pregnancy test	€ 6.00
PGx DNA blood and saliva collections (central lab)	€ 36.00
PGx RNA blood collection (central lab)	€ 36.00
GAD 65 (local lab analysis)	€ 99.00
ICA 512 (local lab analysis)	€ 76.00
Site Fees	
Site Start Up	Total Cost € 903.00
Pharmacy Fees	€ 476.00
Archiving	€ 378.00
*The week 4, 32, 45, and 54 visits will be conducted only via telephone call to the subject. A follow-up visit will be conducted via telephone with the subject 2 weeks after the End-of-Treatment Visit.	
**Subjects who complete the 52-Week double-blind treatment period will complete an End-of-Treatment Visit and Follow-Up Visit, 2 weeks after the last dose of study drug. Subjects who terminate study drug prematurely will complete an End-of-Treatment Visit and a Follow-Up Visit 2 weeks later and will continue to be followed for the 52-Week duration of the study and complete a Projected Week 52 Visit. The same procedures should be conducted at the Projected Week 52 Visit as the End-of-Treatment Visit for subjects who prematurely discontinue the study.	
***The Sponsor or its designee will decide whether the Week 18 Visit will be conducted as an in-clinic visit, or optionally, as a home health visit.	



Screening to Randomization

Study Assessments	Unit Costs	Screening Visit	Double Blind Treatment Period Weeks 1-52 After Randomization**										End-of-Treatment Visit	Follow-Up Visit**			
			Baseline Visit (Day 1)	Week 4* ± 2 days	Week 12 ± 7 days	Week 18** ± 7 days	Week 26 ± 7 days	Week 32* ± 7 days	Week 39 ± 7 days	Week 45* ± 7 days	Week 52 ± 7 days	Week 54* ± 7 days					
Informed Consent and Assent	€ 75.00	Up to 14 days € 75.00															
Inclusion/exclusion	€ 21.00	€ 21.00															
Demographics; medical history (including medication history and concurrent conditions), complete physical examination, vital signs, temperature, body weight and height	€ 133.00	€ 133.00															
Diabetes education including glucometer training	€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00												
Complete physical exam, temperature, body weight, and height	€ 100.00		€ 100.00														€ 100.00
Brief physical exam (includes respiratory system, cardiovascular system, nervous system, dermatologic system, and gastrointestinal system)	€ 48.00			€ 48.00													€ 48.00
Vital Signs	€ 33.00																
12-lead ECG	€ 30.00	€ 30.00	€ 30.00														€ 30.00
Issue subject diary and glucometer	€ 28.00		€ 28.00														
Review diaries and glucometer readings	€ 47.00		€ 47.00	€ 47.00	€ 47.00												€ 47.00
Review concomitant medications	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00
Pre-treatment events and Adverse events	€ 18.00		€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00	€ 18.00
Central lab: Hematology, serum chemistry, lipid panel, amylase/lipase, urinalysis, c-peptide, eGFR, HbA1c, CD26 surface antigen, biomarker lab (bone specific alkaline phosphatase and c-terminal telopeptide), IGF-1, and IGF-BP3	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00
Central lab shipping and handling	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00	€ 35.00
Tanner Staging Scoring	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
Central lab: PK collection	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00	€ 36.00
Telephone Visit	€ 15.00		€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00	€ 15.00
Non-Procedures																	
General Expenses	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00	€ 73.00
Pharmacy Preparation and Dispensing	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00	€ 13.00
Total per Visit (without overhead)		€ 465.00	€ 497.00	€ 168.00	€ 368.00	€ 144.00	€ 469.00	€ 121.00	€ 373.00	€ 121.00	€ 308.00	€ 121.00	€ 373.00	€ 121.00	€ 373.00	€ 121.00	€ 106.00
Cost per Completed Subject	€ 3,140.00																



Invoiceable Procedures	Unit Cost
Optional Pharmacogenomics Informed Consent	€ 75.00
FPG (collected only from subjects who arrive at clinic in fasted state) (central lab)	€ 36.00
Central lab shipping and handling	€ 35.00
2-hour PPG (central lab)	€ 36.00
C-Peptide for 2-hour PPG (central lab)	€ 36.00
Pharmacy Preparation and dosing for PPG subjects	€ 13.00
Serum Pregnancy Test	€ 30.00
Urine pregnancy test	€ 6.00
PGx DNA blood and saliva collections (central lab)	€ 36.00
PGx RNA blood collection (central lab)	€ 36.00
GAD 65 (local lab analysis)	€ 99.00
ICA 512 (local lab analysis)	€ 76.00
Site Fees	Total Cost
Site Start Up	€ 903.00
Pharmacy Fees	€ 476.00
Archiving	€ 378.00
*The week 4, 32, 45, and 54 visits will be conducted only via telephone call to the subject. A follow-up visit will be conducted via telephone with the subject 2 weeks after the End-of-Treatment Visit.	
**Subjects who complete the 52-Week double-blind treatment period will complete an End-of-Treatment Visit and Follow-Up Visit, 2 weeks after the last dose of study drug. Subjects who terminate study drug prematurely will complete an End-of-Treatment Visit and a Follow-Up Visit 2 weeks later and will continue to be followed for the 52-Week duration of the study and complete a Projected Week 52 Visit. The same procedures should be conducted at the Projected Week 52 Visit as the End-of-Treatment Visit for subjects who prematurely discontinue the study.	
***The Sponsor or its designee will decide whether the Week 18 Visit will be conducted as an in-clinic visit, or optionally, as a home health visit.	

