

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



Deliberazione n. **1065**

del. **30.10.2019**

Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società IQVIA RDS Italy S.r.l. per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di induzione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli e a dose multipla per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la dose ottimale di ABX464 rispetto al placebo in pazienti affetti da colite ulcerosa da moderata a grave che hanno una risposta inadeguata, perdita della risposta o intolleranza ad almeno uno dei seguenti agenti: trattamento con farmaci immunosoppressori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF -α), vedolizumab, inibitori di JAK e/o trattamento con corticosteroidi"- Prot. ABX464-103 - Codice Eudract 2018-003558-26 - Sperimentatore Principale Dott.ssa M. Cappello.

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</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 Direttore Generale con D.P. N.390 del 20.06.2019

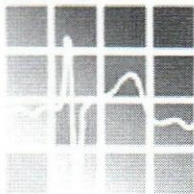
Dott. Carlo Picco

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 Sanitario Dott.ssa **Giovanna Volo**

Svolge le funzioni di segretario verbalizzante

Sig.ra **Grazia Scalici**



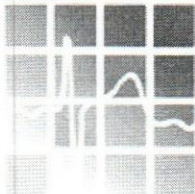
**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. del

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. 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 17.06.2019 verbale n. 06/2019 relativamente all'approvazione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di induzione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli e a dose multipla per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la dose ottimale di ABX464 rispetto al placebo in pazienti affetti da colite ulcerosa da moderata a grave che hanno una risposta inadeguata, perdita della risposta o intolleranza ad almeno uno dei seguenti agenti: trattamento con farmaci immunosoppressori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF -α), vedolizumab, inibitori di JAK e/o trattamento con corticosteroidi"- Prot. ABX464-103 - Codice Eudract 2018-003558-26 - Sperimentatore Principale Dott.ssa M. Cappello.



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



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

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società IQVIA RDS Italy S.r.l. per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di induzione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli e a dose multipla per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la dose ottimale di ABX464 rispetto al placebo in pazienti affetti da colite ulcerosa da moderata a grave che hanno una risposta inadeguata, perdita della risposta o intolleranza ad almeno uno dei seguenti agenti: trattamento con farmaci immunosoppressori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF - α), vedolizumab, inibitori di JAK e/o trattamento con corticosteroidi" - Prot. ABX464-103 - Codice Eudract 2018-003558-26 - Sperimentatore Principale Dott.ssa M. Cappello.

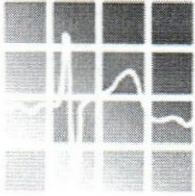
Di prendere atto che lo sperimentatore, ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

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

Il Direttore Sanitario
Dott.ssa G. Volo

Il Direttore Generale
Dott. Carlo Ricco

Il Segretario Verbalizzante

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 1.11.2019 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
 sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato.
 Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato.
 Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile _____

AGREEMENT BETWEEN THE MEDICAL INSTITUTION AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO AND IQVIA RDS Italy srl CONCERNING THE TERMS AND THE CONDITIONS FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL

STUDY CODE AND TITLE

"A randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multiple dose, induction study to evaluate the safety, tolerability and optimal dose of ABX464 compared with placebo in patients with moderate to severe ulcerative colitis who have inadequate response, loss of response, or intolerance with at least one of the following agents: immunosuppressant treatment (i.e. azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), tumor necrosis factor alpha [TNF- α] inhibitors, vedolizumab, JAK inhibitors and/or corticosteroid treatment"

AT THE Gastroenterology and Hepatology Unit

Whereas

- with an application dated 08 January 2019, IQVIA RDS Italy Srl under the assignment received from Abivax, with registered offices and address at Via Fabio Filzi 29, 20124 Milan , Tax Code and VAT no. 11351910150 requested the relevant authorization to conduct the Phase II Clinical Trial "A randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multiple dose, induction study to evaluate the safety, tolerability and optimal dose of ABX464 compared with placebo in patients with moderate to severe ulcerative colitis who have inadequate response, loss of response, or intolerance with at least one of the following agents: immunosuppressant treatment (i.e. azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), tumor necrosis factor alpha [TNF- α] inhibitors, vedolizumab, JAK inhibitors and/or corticosteroid treatment" Prot. ABX464-103, EudraCT Number 2018-003558-26 (hereinafter the "Trial");
- the competent Ethics Committee Comitato Etico Palermo 1, issued its favorable opinion for the release of the authorization, pursuant to Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003 and other applicable regulations, in the meeting of 17.06.2019 with minutes no. 06/2019;

CONVENZIONE TRA L'AZIENDA AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO E IQVIA RDS Italy srl CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

CODICE E NOME DELLO STUDIO

"Studio di induzione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli e a dose multipla per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la dose ottimale di ABX464 rispetto al placebo in pazienti affetti da colite ulcerosa da moderata a grave che hanno una risposta inadeguata, perdita della risposta, o intolleranza ad almeno uno dei seguenti agenti: trattamento con farmaci immunosoppressori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa [TNF- α], vedolizumab, inibitori di JAK e/o trattamento con corticosteroidi"

PRESSO LA UO Gastroenterologia ed Epatologia

Premesso

- che con istanza in data 08 Gennaio 2019, IQVIA RDS Italy Srl in forza dell'incarico ricevuto da Abivax, con sede legale ed uffici in via Fabio Filzi, 29 20124 Milano, C.F. e P. IVA 11351910150 ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la sperimentazione clinica di Fase II "Studio di induzione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli e a dose multipla per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la dose ottimale di ABX464 rispetto al placebo in pazienti affetti da colite ulcerosa da moderata a grave che hanno una risposta inadeguata, perdita della risposta, o intolleranza ad almeno uno dei seguenti agenti: trattamento con farmaci immunosoppressori (ad es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa [TNF- α], vedolizumab, inibitori di JAK e/o trattamento con corticosteroidi", Prot. ABX464-103 Codice EudraCT 2018-003558-26 (di seguito la "Sperimentazione")
- che il competente comitato etico Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 17.06.2019 con verbale n. 06/2019;

- the Trial may only commence if the Competent Authority has not communicated any justified objections within the time frames set forth by law;
- clinical trial involving patients within all facilities Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo may only be conducted in full compliance with respect for human dignity and fundamental rights as dictated in the "Helsinki Declaration" as amended, with Good Clinical Practices (GCP) issued by the European Commission (as transposed to Italian Law and in accordance with Guidelines issued by such authorities), in enactment of the provisions of the European Council on the protection of human rights and human dignity in the applied biology and medicine established in the Oviedo Convention of 4 April 1997; the Protocol of the Trial; this Agreement and, lastly, with the codes of ethics of Italian medical and health professions and with current Regulations on such matters.

BETWEEN

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (hereinafter the "Institution") with registered office at Via del Vespro, 129 90127 Palermo and Tax Code/VAT No. 05841790826, represented by the General Manager Dr. Carlo Picco

AND

IQVIA RDS Italy Srl. (a company, pursuant to art. 2497 of c.c. directed and coordinated by IQVIA RDS Limited, a company of the United Kingdom), having a place of business at Via Fabio Filzi 29, 20124 Milano, Company Registrar of Milan, registration number and VAT code 11351910150 (hereinafter "CRO"), represented by Dr. Fabrizio Forini, in his capacity of CRO (Clinical Research Organization) under the assignment received from Abivax ("Sponsor") and under its own name

IT IS HEREBY AGREED AND STIPULATED AS FOLLOWS

Article 1
Recitals

The recitals and attachments shall constitute an integral part of this Agreement.

Article 2
Trial Contact Persons

- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;
- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (di seguito per brevità "Azienda") con sede in Via del Vespro, 129 90127 Palermo, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Direttore Generale Dott. Carlo Picco

E

IQVIA RDS Italy Srl. (società soggetta, ai sensi dell'art. 2497 del c.c., alla direzione e al coordinamento di IQVIA RDS Limited, con sede nel Regno Unito), con sede legale e operativa in via Fabio Filzi, 29 20124 Milano, Registro delle Imprese di Milano, n. di iscrizione e Partita I.V.A. 11351910150, (di seguito "CRO"), rappresentata dal Dr. Fabrizio Forini, nella sua qualità di CRO (Clinical Research Organization) in forza dell'incarico ricevuto da Abivax ("Promotore") e a nome proprio

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1
Premesse

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.

Art. 2
Referenti della sperimentazione

The Institution appoints Prof. Maria Cappello (hereinafter the "Investigator"), in service at the Gastroenterology and Hepatology Unit, as the Responsible of the Trial referenced in the recitals, subject to his/her formal acceptance, in his/her capacity of Principal Investigator.

The technical and scientific contact person for the Trial on behalf of the Sponsor shall be Dr. Severine Vermeire, who may appoint a project manager and have contact with the healthcare professionals appointed to plan and conduct the Trial, in accordance with the regulatory provision indicated in the recitals.

The Institution shall afford Sponsor and CRO reasonable access to the Institution facilities and to medical records and Trial data and accept the monitoring visits that will be performed at Gastroenterology and Hepatology Unit by the Sponsor personnel or by third-party company designated by the Sponsor, which third party may include a contract research organization engaged by Sponsor ("CRO") to verify the correct conduct of the Trial.

The Institution furthermore shall accept the inspection visits that will be performed at Gastroenterology and Hepatology Unit by Sponsor personnel or by third-party company designated by the Sponsor to verify the correct conduct of the Trial.

The Institution shall during and after this Agreement, immediately notify CRO of, and provide CRO copies of, any inquiries, correspondence or communications to or from any governmental or regulatory authority relating to the Trial, including but not limited to, requests for inspection of the Institution facilities, and the Institution shall permit CRO and Sponsor to attend any such inspections.

The Institution agrees to cooperate with the representatives of CRO and Sponsor and the Institution agrees to ensure that the employees, agents and representatives of the Institution do not harass, or otherwise create a hostile working environment for such representatives. The Institution will make reasonable efforts to separate, and not to disclose, all Confidential Information (as defined below) that is not required to be disclosed during such inspections.

The Institution represents and warrants that neither Institution, nor Investigator, nor any of the Trial staff have been debarred, disqualified or banned from conducting clinical trials or are under investigation by any regulatory authority for debarment or any similar regulatory action in any country, and the Institution shall notify

L'Azienda nomina quale responsabile della sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la prof. Maria Cappello, in servizio presso la UO Gastroenterologia ed Epatologia, in qualità di sperimentatore principale ("Sperimentatore principale").

Il referente tecnico scientifico della sperimentazione per conto del promotore sarà Dr Severine Vermeire 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.

L'Azienda offrirà all Promotore e alla CRO un ragionevole accesso alle strutture dell'Azienda e alle cartelle cliniche e ai dati di studio e accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la UO Gastroenterologia ed Epatologia, da parte del personale del promotore o di società terza incaricata dal promotore, la quale potrà anche essere un'organizzazione di ricerca a contratto nominata dal Promotore (Contract Research Organisation "CRO") al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la UO Gastroenterologia ed Epatologia, da parte del personale del promotore o di società terza incaricata dal promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

L'Azienda dovrà, durante e dopo la presente Convenzione, notificare immediatamente alla CRO e fornire alla stessa, copia di tutte le richieste, corrispondenza o comunicazioni relative alla Sperimentazione a o da qualsiasi autorità regolatoria o governativa, ivi incluse a titolo esemplificativo e non esaustivo le richieste di ispezione delle strutture dell'Azienda, e l'Azienda consentirà alla CRO e al Promotore di essere presenti a tali ispezioni.

L'Azienda conviene di cooperare con i rappresentanti della CRO e del Promotore e l'Azienda conviene di assicurare che i dipendenti, gli agenti e i rappresentanti dell'Azienda non molestino o creino altrimenti un ambiente di lavoro ostile per tali rappresentanti.

L'Azienda potrà in essere misure ragionevoli per separare e non divulgare tutte le Informazioni riservate (definite di seguito) che non sia necessario divulgare durante tali ispezioni.

L'Azienda dichiara e garantisce che né l'Azienda, né lo Sperimentatore principale, né alcun componente del Personale della sperimentazione è stato interdetto, inabilitato o assoggettato a divieto dal condurre sperimentazioni cliniche o è sotto indagine da

CRO immediately if any such investigation, disqualification, debarment or ban occurs.

Article 3

Start of the Trial and Number of Patients

The Trial shall commence on receipt of all authorisations required under current law and internal regulations.

Approximately 1-2 patients shall be enrolled at the trial site of Institution by March 2020 (estimated date). The maximum number enrolled among all participating centres shall be 232 patients.

Given that this is a multicenter trial with competitive enrollment, the number of patients per site may vary (upwards or downwards) depending on the enrollment capacity of each site.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Trial site of the Institution shall be subject to prior agreement between the Investigator and the Sponsor. The Investigator shall be responsible for informing the Ethics Committee of the increase. It is hereby understood that an increase in numbers enrolled, performed under the aforementioned terms, shall not require an amendment to this Agreement; The economic terms per patient shall be those agreed in this contract and shall apply to all additional patients.

The Sponsor shall promptly inform the Investigator in writing of the enrollment closure date, either on reaching the total number of enrolments envisaged at international level or on reaching the deadline set for completion of enrolment procedures, and the Investigator shall therefore conduct the Trial only upon those patients already enrolled as at the date of said notification.

The Sponsor shall not be liable for the payment of any fee for patients enrolled by the Investigator, at his/her own initiative, beyond the agreed maximum or from the day after the date of the enrolment termination notice.

Article 4

Obligations of the Parties

4.1 The Sponsor shall:

- a) provide to the Institution, at its own care and expense, through the pharmacy (pursuant to Art. 20, paragraph 2, Legislative Decree no. 211/03 and subsequent amendments) the

parte di eventuale autorità regolatoria a fini interdettivi o eventuale altra azione regolatoria simile in alcun paese, e l'Azienda notificherà la CRO immediatamente qualora dovesse avere luogo tale indagine, interdizione, inabilitazione o divieto.

Art. 3

Inizio sperimentazione e numero pazienti

La sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 1-2 pazienti entro il Marzo 2020 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 232 pazienti.

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.

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.

Il promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

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 di interruzione dell'arruolamento.

Art. 4

Obbligazioni delle parti

4.1 Il promotore si impegna:

- a) A fornire a propria cura e spese, all'azienda, tramite la farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. n. 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali

investigational medicinal products (IMP and PeIMP as envisaged in the protocol and in accordance with the definition of the Ministerial Decree of 21 December 2007, that is, ABX464 and placebo, in the quantities and formats required for the conduct of the Trial, packaged and labeled pursuant to descriptions contained in the Protocol and in compliance with the relevant regulations. The drugs must be accompanied by a proper delivery note containing a description of the products, quantity, batch number, expiry date, reference number of the trial protocol, the receiving department and the name of the Trial Responsible.

The pharmacy of the Institution shall ensure proper storage of the investigational product, adopting all the necessary measures, until it is handed over to the Investigator, who following acceptance of the product, shall be indicated as the consignee. The consignee shall be liable for the keeping and constant updating of the goods in-out register.

The Institution shall use the investigational products supplied by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the Trial, and on conclusion of said Investigation shall return remaining volumes to the Sponsor, which shall be liable for related costs. The pharmacy of the Institution ensures the appropriate storage of the investigational products by adopting all the necessary measures.

Furthermore, the Sponsor will take back all unused, partially used, or expired trial drugs during the conduct of the Trial.

For the purpose of conducting the Trial the Sponsor shall also provide, free of charge, the case report forms (if in hard copy) and any other materials required for the trial or howsoever necessary for conducting it.

b) The Sponsor through CRO shall pay the Institution as follows:

- To cover the costs originating and/or generated by the trial, for each eligible and assessable patient participating and treated according to the Protocol and for which the relative CRF ("Case Report Form") is delivered, completed and considered valid by the Sponsor, the sums indicated below based on the activities performed (amounts in Euro, VAT excluded). The maximum compensation (or envisioned based on the number of treatment cycles, etc.) per

(IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, ABX464 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, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della sperimentazione stessa, con 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 (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

b) Il promotore tramite la CRO si impegna a corrispondere all'azienda quanto segue:

- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo (oppure ipotizzato in base al numero di cicli di

completed and assessable patient will be € 7.335 + VAT.

These sums include the costs of any tests and/or procedures explicitly required by the protocol as per attachment A.

• The Sponsor shall also reimburse the Institution for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not required by the protocol or subsequent amendments to the same, not already covered by the aforementioned compensation, in the event that such activities are essential following a change in the clinical condition of a patient caused by the trial. The reimbursement shall only be made on the condition that such activities and relative costs as per the fee schedule of the Institution have been appropriately communicated, justified and documented in writing to the Sponsor (without prejudice to patient confidentiality).

With the exception of the expenses refund, no fee shall be paid in cases of violation of the eligibility criteria or, in any event, in cases of incorrect or incomplete compliance with the protocol. The amounts pursuant to this article, shall be paid to the Institution after issuance of a standard invoice by the Institution based on the cost summary report submitted by the CRO, to be sent to the following addresses:

- Ethics Committee Administrative Secretariat.

The CRO shall settle the invoice issued by the Institution within 60 days via a bank transfer to the following coordinates:

- c) In addition to the clauses above, for the entire duration of the Trial at the Trial site, the Sponsor provides as a free loan for use to the Institution, which receives and accepts it as such, pursuant to Articles 1803 et seq. of the Civil Code to which the Parties refer and subject to this Agreement, the following equipment, in perfect status and functioning and compliant with applicable safety regulations in force (hereinafter the "Equipment"):

1 laptop for video recording endoscopies (and required tools) with a total value of € 647
2 tablets for patient diaries with a total value of € 300

terapia, etc.) a paziente completato e valutabile sarà di € 7.335 + IVA.

Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo in base all' Allegato A.

• 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 dello stato clinico del

paziente 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 (fermo restando l'anonimato del paziente).

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 dalla CRO da inviare ai seguenti indirizzi:

- Segreteria amministrativa comitato etico.

La CRO provvederà a saldare la fattura emessa dall'azienda entro 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

- c) Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata della Sperimentazione presso il Centro sperimentale, il promotore concede in comodato d'uso gratuito all'azienda, che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c. cui le parti si rimettono e ai sensi della presente Convenzione, la seguente apparecchiatura, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominata "Apparecchiatura"):

1 laptop per registrazione video endoscopie (e strumenti necessari al funzionamento) valore totale € 647

2 tablet per diari pazienti valore € 300

If required by the Institution's regulations, the introduction of the Equipment will be subject to the enforceability of a specific resolution, to be issued at the same time as the resolution concerning the Trial or included in the same.

The Institution, and the Trial site on its behalf, agrees to take care of the Equipment with diligence and prudence, and to use it under the supervision of the Investigator and by his/her technically qualified personnel, expressly and exclusively for the needs of the Trial, in a way that is appropriate and compliant with its regular use, this Agreement, written instructions of or from Sponsor and/or the Equipment provider, the Protocol, applicable users' manuals, package inserts, labels, and similar.

The Sponsor will transport, install, and retrieve the Equipment, without incurring costs for the Institution, and will freely provide the Institution with the consumable materials necessary for the Equipment's functioning for the Trial.

The Sponsor declares under its responsibility that the introduction of the Equipment will not force the Institution to purchase consumable materials in an exclusive way.

According to the instructions in the technical manual of the Equipment, the Sponsor will perform all technical interventions necessary for the proper functioning of the Equipment, at its own expense and in collaboration with the Investigator, such as quality control, calibration, and periodic safety checks. If the Equipment malfunctions or goes out of service, and this is communicated by the Investigator in a timely manner, the Sponsor may, directly or through specialized personnel, perform corrective maintenance or repair or replace with similar Equipment.

Investigator will promptly inform Sponsor of any loss, damage or functionality problems pertaining to Equipment.

The Institution may not transfer the Equipment to third parties, either free of charge or for payment, not even temporarily. In addition, the Institution agrees to keep the Equipment granted as a loan for use.

The Sponsor is entitled to retrieve the Equipment ahead of time in Sponsor's discretion, including if the Equipment is being used by the Institution, and by the

Se previsto dal regolamento dell'azienda, l'introduzione dell'Apparecchiatura sarà subordinata all'esecutività di specifico atto deliberativo che sarà emesso contestualmente alla delibera relativa alla Sperimentazione o incluso nella stessa.

L'azienda, e per essa il Centro sperimentale, si impegna a custodire l'Apparecchiatura con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello Sperimentatore e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente ed esclusivamente per le necessità della Sperimentazione, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione d'uso dell'apparecchiatura stessa, alla presente Convenzione, alle istruzioni scritte del Promotore e/o del fornitore delle Apparecchiature, al Protocollo, ai manuali d'uso, foglio illustrativo, etichette e simili applicabili.

Il promotore provvederà, senza oneri a carico dell'azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'Apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dell'Apparecchiatura per la Sperimentazione. Il promotore dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dell'Apparecchiatura non vincola l'azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.

Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dell'Apparecchiatura, il promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali, controllo di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dell'Apparecchiatura, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il promotore può, direttamente o tramite personale specializzato, procedere alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga Apparecchiatura. Lo Sperimentatore informerà tempestivamente il Promotore con riguardo a eventuale perdita, danno o problemi di funzionamento dell'Apparecchiatura.

L'azienda non può cedere l'Apparecchiatura a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'azienda s'impegna inoltre a mantenere l'Apparecchiatura concessa in comodato.

Il promotore si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'Apparecchiatura, a discrezione del Promotore, incluso

Trial site on its behalf, inappropriately and/or with unsuitable consumable materials or otherwise in breach of this Agreement.

The Institution, as the custodian of the Equipment, is henceforth liable for any damage that might occur to persons or objects belonging to the Institution or to third parties, resulting from an improper or erroneous usage of the Equipment or as a consequence of malice or negligence or breach of this Agreement, and agrees to indemnify and hold the Sponsor harmless in this regard. Institution will further be responsible toward Sponsor for loss or damage to Equipment resulting from an improper or erroneous usage of the Equipment or as a consequence of malice or negligence or breach of this Agreement.

Any damages resulting solely from a manufacturing defect are covered by the manufacturer's warranty and/or the insurance coverage policy or financial responsibility of the Sponsor. It is furthermore understood that only duly documented direct damages will be compensated. In the event of theft or loss of the Equipment, the Institution shall make a formal report to the competent public authority within two business days of the event, and will notify the Sponsor of the occurrence within the same time frame. In all other cases of damage or destruction, the Institution shall notify the Sponsor within five business days of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be reported immediately. In the event of irreparable damage or theft of the Equipment, the Sponsor may replace the Equipment and will do so without additional costs for the Institution, unless this results from malice or negligence or breach of this Agreement of the Institution (or of the Trial site or Trial Staff), in that case the Institution assumes all responsibility.

At the end of the Trial, or upon early termination of the same, the Sponsor shall request that the Equipment is returned, after notice to the Investigator, with 15 days advance notice by registered mail with return receipt, or in any case within 15 days of the close-out visit date of the Trial site.

The Institution shall return the Equipment in the same condition it was at the time of

qualora la stessa sia utilizzata dall'azienda, e per essa dal Centro sperimentale, in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo o altrimenti in violazione della presente Convenzione.

L'azienda, costituita custode dell'Apparecchiatura, si assume sin d'ora la responsabilità per ogni eventuale danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso dell'Apparecchiatura o conseguente a dolo o colpa o violazione della presente Convenzione, impegnandosi pertanto a tenere il promotore sollevato e indenne al riguardo. L'Azienda sarà inoltre responsabile verso il Promotore per perdite o danni alle Apparecchiature risultanti dall'utilizzo improprio o erroneo delle Apparecchiature o quale conseguenza di dolo o colpa o violazione della presente Convenzione.

Eventuali danni derivanti esclusivamente da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa o responsabilità finanziaria del Promotore. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati esclusivamente i danni diretti, debitamente documentati. In caso di furto o perdita dell'Apparecchiatura, l'Azienda provvederà, entro 2 giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'azienda dovrà darne comunicazione al promotore entro 5 giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente. In caso di danneggiamento irreparabile o furto dell'Apparecchiatura, il Promotore provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa o violazione della presente Convenzione da parte dell'Azienda (o del Centro sperimentale o Personale della sperimentazione), nel qual caso l'azienda si assume la totale responsabilità.

Al termine della Sperimentazione, o in via anticipata nel caso ne ricorressero i presupposti, il promotore richiederà la restituzione dell'apparecchiatura previa comunicazione allo sperimentatore con preavviso di 15 giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 giorni dalla data della visita di chiusura del Centro sperimentale.

delivery, except for normal deterioration or failure due to an unforeseeable circumstance beyond Institution' control or *force majeure*, sum of which the Institution may not be deemed responsible provided that the event is notified as per the above.

4.2 The Institution and the Investigator shall comply with all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee opinion. Moreover the investigator shall regularly report to the Sponsor and Ethics Committee of the progress of the Trial, reporting any occurrence during the Investigation of adverse events or serious side effects that may be directly or indirectly attributed to administration of the test drug.

Trial-related documentation shall be kept by the Institution where it must be archived for the period envisaged by current law (or for a longer period of time if expressly requested by the Sponsor). The Sponsor shall inform the Institution of the required storage period.

Neither Institution nor Investigator shall destroy or permit the destruction of any medical records or Trial data without prior written notification to the Sponsor.

The Institution and Investigator shall report adverse events and serious adverse events as directed in the Protocol and by applicable laws and regulations. The Institution and Investigator shall cooperate with Sponsor in its efforts to follow-up on any adverse events. The Institution and Investigator shall comply with its Regulatory Authorities/EC reporting obligations.

4.3 Investigator is responsible for the conduct of the Trial at Institution and for supervising any individual or party to whom the Investigator delegates Study-related duties and functions. In particular, but without limitation, it is the Investigator's duty to review and understand the information in the Investigator's Brochure or device labeling instructions, to ensure that all informed consent requirements are met, to ensure that all required reviews and approvals by applicable regulatory authorities or ECs are obtained, and to review all CRFs to ensure their accuracy and completeness.

Investigator agrees to provide a written declaration revealing Investigator's possible economic or other

L'azienda si obbliga a restituire l'apparecchiatura nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore al di fuori del controllo dell'Azienda, spesa non imputabile all'azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.

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.

La documentazione inerente alla sperimentazione che rimarrà in possesso dell'azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal promotore). Il promotore ha l'obbligo di comunicare all'azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

Né l'Azienda né lo Sperimentatore potranno distruggere o consentire la distruzione delle Cartelle Cliniche o dei Dati dello Studio senza previa comunicazione scritta allo Sponsor.

L'Azienda e lo Sperimentatore si impegnano a comunicare eventi avversi e gravi secondo quanto disposto dal Protocollo e dalle leggi e i regolamenti vigenti. Il Centro si impegna a collaborare con lo Sponsor nel follow-up di ogni evento avverso. Il Centro si impegna ad adempiere agli obblighi di reporting a Autorità di Vigilanza e Comitato Etico.

4.3 Lo Sperimentatore è responsabile della conduzione dello Studio presso l'Azienda e della supervisione di qualsiasi individuo o parte a cui lo Sperimentatore delega i compiti e le funzioni correlate allo studio. In particolare, ma non limitatamente a questo, lo Sperimentatore ha l'obbligo di rivedere e interpretare le informazioni contenute nel Dossier dello Sperimentatore o le istruzioni di etichettatura del dispositivo, di garantire che siano soddisfatti tutti i requisiti del consenso informato, che siano state ottenute tutte le revisioni e approvazioni richieste dalle autorità di vigilanza o CE competenti e di rivedere tutte le CRF per garantirne l'accuratezza e completezza.

interests, if any, in connection with the conduct of the Study or the Investigational Product.

Institution agrees to provide prompt advance notice to Sponsor and CRO if Investigator will be leaving the Institution or is otherwise no longer able to perform the Trial. The appointment of a new Investigator must have the prior approval of Sponsor and IQVIA.

Institution agrees to use an informed consent form that has been approved by Sponsor and is in accordance with applicable regulations and the requirements of the Ethics Committee that is responsible for reviewing the Trial. Institution and Investigator shall obtain the prior written informed consent of each Trial subject.

Art. 5

Responsibilities Regarding the Processing of Patients' Personal Data

Pursuant to Legislative Decree no. 196/2003 "Personal Data Protection Code," as well as the Data Protection Authority Resolution (Res. no. 52 of 24 July 2008), the Institution and the Sponsor are, each within the scope of their own responsibility, independent controllers of the data processing operations with regard to the conduct of the trial subject to this agreement.

The Data processor appointed by the Institution is the Trial responsible or Investigator named in the article 2 reported above. The Investigator must obtain the required written informed consent from the patient prior to the start of the Trial, which must also be given pursuant to Italian Legislative Decree no. 196/03. The Institution will be responsible for archiving of this document.

Article 6

Personal Data of the Parties

The parties acknowledge that Decree Law no. 201 of 06 December 2011, converted with amendments, from Law no. 214 of 22 December 2011, to Art. 40, changes the definitions of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that data of "legal persons, entities, and associations" is not personal data and these must not be considered as "interested parties" for the purposes of applying the code.

Investigator's personal data may be transferred to countries outside of Investigator's country, which may not provide for the same level of protection as is applicable in Investigator's

Lo Sperimentatore si impegna a produrre una dichiarazione scritta per far conoscere gli eventuali interessi economici o di altra natura, in relazione alla conduzione dello Studio e al Prodotto in Sperimentazione.

L'Azienda si impegna a dare allo Sponsor e a IQVIA tempestivo preavviso qualora lo Sperimentatore intenda lasciare l' Azienda o non sia comunque più in grado di svolgere lo Studio. La nomina di un nuovo Sperimentatore dovrà avvenire previa approvazione dello Sponsor e di IQVIA.

L' Azienda si impegna a utilizzare un modulo per il consenso informato approvato dallo Sponsor e in conformità ai regolamenti applicabili e ai requisiti del Comitato Etico ("CE") responsabile della revisione dello Studio. L'Azienda si impegna a ottenere il consenso informato scritto di ciascun Soggetto dello Studio.

Art. 5

Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della deliberazione del garante (del. n. 52 del 24 luglio 2008) l'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.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'azienda è titolare è il responsabile della sperimentazione o sperimentatore di cui al precedente art. 2. Il responsabile della sperimentazione, prima di iniziare la sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.Lgs. n. 196/03. L'azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.

Art. 6

Dati personali delle parti

Le parti prendono atto che il decreto legge n. 201 del 6 dicembre 2011 convertito con modificazioni, dalla legge 22 dicembre 2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "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.

I dati personali dello Sperimentatore possono essere trasferiti in Paesi al di fuori del Paese

country. In such event, CRO or Sponsor, as applicable, will make sure that appropriate safeguards are secured in advance of any transfer in accordance with CRO's or Sponsor's, as applicable, legal obligations to ensure the protection of Investigator's personal data according to the data protection laws and regulations applicable in Investigator's country.

Article 7

Confidentiality, Policy on Data Publication, Ownership of Data and Results

Subject to the provisions of this Article 7, the Institution, pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of the GCP implemented with Ministerial Decree of 15 July 1997, shall agree to keep all data, news and information provided by the Sponsor for the conduct of the Trial as confidential and not to disclose them to anyone whatsoever, unless with the written consent of the Sponsor, furthermore agreeing not to use the same for any other purpose outside the one of the trial.

The Institution furthermore shall agree to extend this obligation to the Investigators and to any other person who should come to be aware of such data, news and information, for any reason.

Subject to the above, the disclosure of the information is authorized:

- to the Ethics Committee members;
- to the Regulatory Authorities;
- if the information shall be disclosed to the public pursuant to a mandatory regulatory provision or by order of a public authority, provided that the Institution informs the Sponsor of this fact in a timely manner.
- if the information is disclosed to the public by the Sponsor.

Since the ultimate goal of the Trial is to increase the understanding of the disease, the investigational active ingredient, as well as the risk-benefit ratio for the patient, the Parties agree to the need to ensure the widest distribution and dissemination of the results in a consistent and responsible manner.

The Sponsor, pursuant to the Ministry of Health circular no. 6 of 02 September 2002, shall make public the results of the Trial in a timely manner, as soon as they are available from all the sites that participated in the Trial and no later than 12 months following its conclusion, by using the specific section of the Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni [National Clinical Trials Database].

Pursuant to Art. 5, paragraph 3. c) of the Decree of 12 May 2006, the Investigator shall

dello Sperimentatore, che potrebbero non fornire lo stesso livello di protezione di quello applicabile nel Paese dello Sperimentatore. In questo caso, CRO o lo Sponsor, a seconda dei casi, si accerterà che vengano adottate protezioni adeguate prima di qualsiasi trasferimento, in conformità con gli obblighi legali di CRO o dello Sponsor, a seconda dei casi, al fine di garantire la protezione dei dati personali dello Sperimentatore in conformità con le leggi e i regolamenti sulla protezione dei dati in vigore nel Paese dello Sperimentatore.

Art. 7

Segretezza, politica di pubblicazione dei dati, proprietà dei dati e dei risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'azienda, anche ai sensi degli artt 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con D.M. 15 luglio 1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla sperimentazione.

L'azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- ai componenti del comitato etico;
- alle autorità regolatorie;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'azienda ne dia tempestivamente comunicazione al promotore.
- qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del promotore.

Poiché il fine ultimo della sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.

Il promotore, anche ai sensi della circolare del Ministero della salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni.

be granted the right of diffusion and publication of the results and, in compliance with current provisions on the confidentiality of sensitive data and patent protection, there shall be no obstacles to diffusion or publication by the Sponsor, other than those contained in the protocol accepted and signed by the Investigator.

Since the Trial is being conducted at several sites internationally, according to scientific standards the publication of the results obtained at a single trial site may not occur prior to the first multicenter publication, so that all data from all participating sites will be received, processed, and analyzed.

If such a publication does not occur within twelve (12) months of the global end of the Trial, the Investigator may present or publish the results obtained at the Institution, after receiving the consent of the Sponsor; this consent may not be denied without justified reasons.

At this purpose, prior to any publication or disclosure of the results, the Investigator must provide the Sponsor with a draft of the publication and/or presentation within 60 days of submission of the publication and/or presentation (regardless of whether it relates to a conference event or written articles).

Within 45 days of receipt of the final proposed manuscript, the Sponsor shall be entitled to request a delay in publication or dissemination if, upon review of the final manuscript, it should find elements that are subject to patent protection.

Rights to the Trial results will be the exclusive property of the Sponsor who acquires all relative property and economic use rights with payment of the amount indicated under Article 4.

Article 8 *Insurance Coverage*

It is acknowledged that the Sponsor, in compliance with current laws, has taken out a suitable civil liability insurance policy, covering death and all temporary and/or permanent disabilities in the state of health of patients involved in the trial, or any other personal injury that can be attributed to the civil liability of all subjects participating in the trial.

The Sponsor has taken out with the QBE Europe SA/NV insurance company a Civil Liability Insurance Policy for Clinical Trials in Italy no. 054864/01/2019

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 tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del promotore, diversi da quelli contenuti nel protocollo accettato e sottoscritto dallo sperimentatore.

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 dodici (12) 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.

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). Il promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale. La titolarità dei diritti sui risultati della sperimentazione spetta in via esclusiva al promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4.

Art. 8 *Copertura assicurativa*

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 responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla sperimentazione.

Il promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa QBE Europe SA/NV una polizza di assicurazione responsabilità civile

Article 9
Effective date of the Contract

The Parties agree that this Agreement will take effect from the date it was last signed and will remain in effect until the formal closure of the Trial site at the Institution.

Article 10
Termination - Early Cancellation

Each of the Parties to this agreement is entitled to terminate the Agreement at any time by giving 30 days' advance written notice. Such advance notice shall be sent by registered mail with return receipt and shall take effect when received by the other party.

Each of the Parties to this Agreement is also entitled to immediately cancel the Trial for serious and documented breaches by the other party and at any time in the event that there is a valid and documentable reason to believe that the continuation of the Trial could represent an unacceptable risk for the patients involved. In this case, the Investigator and/or the Institution shall close all activities not already completed, acting to ensure the maximum protection of patients.

In the event of early cancellation of the Trial, the Sponsor will reimburse the Institution for expenses and payments effectively accrued up until that time.

Article 11
Registration and Stamps

This agreement is subject to registration only if used. Stamps are to be charged to the Sponsor.

Tax fee virtually absolved according to art. 15 of the DPR 642 of 1772- Protocol Instance n. 0283360 dated 24 November 2017 – Authorization protocol nr. 294901 dated 07 December 2017 Agenzia delle Entrate Provinciale II of Milan territory office of Gorgonzola.

Article 12
Jurisdiction and Applicable Laws

Italian law shall apply to this Agreement. For any dispute arising from the application and interpretation of this Agreement, the Court of Palermo shall have exclusive jurisdiction, with the express exclusion of any other general or optional court.

sperimentazioni cliniche in Italia n. 054864/01/2019

Art. 9
Decorrenza del contratto

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.

Art. 10
Recesso - Interruzione anticipata

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo sperimentatore e/o l'azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Al verificarsi dell'interruzione anticipata della sperimentazione, il promotore corrisponderà all'azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Art. 11
Registrazione e bolli

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del promotore.

Imposta di bollo assolta in maniera virtuale ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 - Protocollo Istanza n. 0283360 del 24 Novembre 2017 – Protocollo Autorizzazione n. 294901 del 07 Dicembre 2017 Agenzia delle Entrate Provinciale II di Milano Ufficio Territoriale di Gorgonzola

Art. 12
Foro competente e normativa applicabile

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via

Article 13
Amendments and Addenda

Any amendments to this Agreement shall only be made, conditional to agreement between the parties, by drafting adequate written amendments.

The parties mutually acknowledge that the contract has been negotiated in any part thereof and as such the provisions pursuant to Articles. 1341 and 1342 of the Civil Code shall not apply.

Article 14
Prevention of Corruption, Observance of Laws and Obligations of the Parties

The Sponsor and the Institution shall agree that the provisions pursuant to this Agreement do not constitute, nor can they constitute, an incentive or payment for any intent - past, present, or future - to prescribe, manage, advise, purchase, pay for, reimburse, authorize, approve, or provide any product or service sold or provided by the Sponsor.

The Institution shall recognize that any support and/or payment from the Sponsor or CRO is and shall remain independent of any decision of the Institution regarding (i) the choice of medicinal products by physicians and/or pharmacists working for and within the Institution and (ii) the advice and care of each patient.

The Parties, each on its own behalf shall agree that they will not pay nor will they promise to pay and/or authorize the payment, directly or indirectly, of any amount, nor will they give or promise to give or to authorize the donation of objects or anything of value, to any public official, physician, or person associated with a healthcare organization or to any person or entity and that neither Institution nor any of its respective owners, directors, employees, agents or consultants, directly under Institution's control accept offers of anything of value, in order to obtain or maintain business activities or to secure an improper advantage for the Sponsor and/or CRO.

Institution agrees that the fees to be paid pursuant to this Agreement represent fair compensation for the services to be provided by Institution and Investigator.

Institution agrees that it will not bill any Trial subject, insurer, or governmental agency for any visits, services or expenses incurred during the Trial for which they have received compensation from CRO or Sponsor, or which are not part of the ordinary care they would

esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Art. 13
Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 14
Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi ed obblighi delle parti

Il promotore e l'azienda concordano che le previsioni di cui al presente contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal promotore.

L'azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del promotore o CRO è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'azienda relativa (i) alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'azienda e (ii) il consiglio e la cura di ogni paziente.

Le parti, ciascuna per proprio conto, 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 o di alcunché di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria o a qualsiasi persona fisica o giuridica e che né l'Azienda né alcuno dei rispettivi titolari, amministratori, dipendenti, agenti o consulenti, direttamente sotto il controllo dell'Azienda accettino offerte di alcunché di valore, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il promotore e/o CRO.

L' Azienda accetta che i compensi corrisposti in forza della presente Convenzione rappresentano un'equa compensazione per i servizi resi dall' Azienda e dallo Sperimentatore.

L' Azienda accetta di non fatturare a Soggetti dello Studio, assicuratori o enti governativi, visite, servizi o spese sostenute durante lo svolgimento dello Studio per i quali abbiano

normally provide for the Trial subject, and that neither Institution nor Investigator will pay another physician to refer subjects to the Trial.

The Institution shall declare and warrant that it will comply with all applicable anti-corruption laws, including but not limited to the Italian anti-corruption regulations.

ARTICLE 15 - Miscellaneous

CRO expressly disclaims any liability in connection with the Trial Products, including any liability for any claim arising out of a condition caused by or allegedly caused by any Trial procedures associated with Trial Products except to the extent that such liability is caused by the negligence, willful misconduct or breach of this Agreement by CRO.

Neither CRO nor Sponsor shall at any time be responsible to the Institution for any lost profits, lost opportunities, or other consequential damages.

Upon Sponsor's request, IQVIA may assign this Agreement to Sponsor or to a third party, and IQVIA shall not be responsible for any obligations or liabilities under this Agreement that arise after the date of the assignment, and the Site hereby consents to such an assignment.

The Investigator and Institution and Trial staff are acting as independent contractors of CRO and Sponsor and shall not be considered the employees or agents of CRO or Sponsor.

Neither CRO nor Sponsor shall be responsible for any employee benefits, pensions, workers' compensation, withholding, or employment-related taxes as to the Investigator or Institution or their staff.

This Agreement, including its attachment(s), constitutes the sole and complete agreement between the parties and replaces all other written and oral agreements relating to the Trial.

The terms of this Agreement that contain obligations or rights that extend beyond the completion of the Trial shall survive termination or completion of this Agreement, even if not expressly stated herein.

ricevuto un compenso da CRO o Sponsor, o che non facciano parte delle consuete cure che avrebbero normalmente garantito al Soggetto dello Studio e che né l' Azienda né lo Sperimentatore verseranno compensi a un altro medico per riferire soggetti allo Studio. L'azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

ART 15 - VARIE

CRO espressamente declina ogni responsabilità connessa ai Prodotti in Sperimentazione, ivi compresa quella imputabile ad eventi causati od asseritamente causati dalle procedure della Sperimentazione associate al prodotto medesimo salvo nei casi in cui tale responsabilità sia causata da negligenza, dolo o violazione della presente Convenzione da parte della CRO

Ne' la CRO ne' lo Sponsor saranno responsabili verso l'Azienda per perdita economica, perdita da mancato guadagno, perdita di opportunità o altri danni indiretti.

Su richiesta dello Sponsor, IQVIA potrà cedere la presente Convenzione allo Sponsor o a terzi, e IQVIA non sarà responsabile per obblighi o responsabilità derivanti dalla presente Convenzione che insorgono successivamente alla data di tale cessione, e il Centro acconsente a tale cessione.

Lo Sperimentatore, l' Azienda e il Gruppo di Ricerca agiscono quali contraenti indipendenti di IQVIA e dello Sponsor e non saranno considerati dipendenti o agenti di IQVIA o dello Sponsor.

Né IQVIA né lo Sponsor saranno responsabili per indennità, pensioni, retribuzioni, trattenute o imposte sui ruoli paga nei confronti dello Sperimentatore o dell' Azienda o del loro personale

La presente Convenzione, inclusi i suoi allegati, costituisce l'unico e completo accordo fra le Parti e sostituisce ogni e qualunque accordo, verbale e scritto, in relazione allo Studio.

I termini della presente Convenzione contenenti obblighi o diritti che si estendono oltre la conclusione dello Studio sopravvivranno alla risoluzione o al completamento della presente Convenzione, anche se non specificatamente definito nella presente.

Read, approved and signed.

for the Institution
its General Manager
Dr. Carlo Picco

Date: 30.10.19
Signature: _____

for the CRO
its Attorney-in-Fact
Dr. Fabrizio Forini

Date: 30/10/19
Signature: _____

For Acceptance:

The Principal Investigator
Dr. Maria Cappello

Date: 30.10.19
Signature: _____

**ATTACHMENT A
BUDGET & PAYMENT SCHEDULE**

PAYEE DETAILS

The Parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payments under this Agreement will be made only to the following payee ("Payee"):

Payee Name	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone " di Palermo
Payee Address	Via del Vespro, 129 90127 Palermo
Payee Email Address	protocollo.aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Bank Name	Banca Nazionale del Lavoro
Bank Address	Via Roma n. 297 - Palermo
IBAN Number	IT86P0100504600000000218030
SWIFT Code	BITAITRRENT

Letto, approvato e sottoscritto.

p. l'Ente
Il Direttore Generale
Dott. Carlo Picco

Data : 30.10.19
Firma : _____

p. CRO
il Procuratore
Dott. Fabrizio Forini

Data : 30/10/19
Firma : _____

Per Accettazione:

Lo Sperimentatore Principale
Dr.ssa Maria Cappello

Data: 30.10.19
Firma: _____

**ALLEGATO A
BUDGET E SCHEMA DEI PAGAMENTI**

DATI DEL BENEFICIARIO

Le Parti convengono che il beneficiario di seguito designato è il legittimo beneficiario per la presente Convenzione e che i pagamenti in forza della presente Convenzione saranno effettuati esclusivamente al seguente beneficiario (il "Beneficiario"):

Nome del Beneficiario:	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone " di Palermo
Indirizzo del Beneficiario:	Via del Vespro, 129 90127 Palermo
Indirizzo e-mail del Beneficiario	protocollo.aoup@pec.policlinicogiaccone.it
Banca:	Banca Nazionale del Lavoro
Indirizzo della banca	Via Roma n. 297 - Palermo
Codice IBAN:	IT86P0100504600000000218030
Codice SWIFT:	BITAITRRENT

VAT/Tax Code	05841790826
--------------	-------------

Partita IVA/Codice Fiscale:	05841790826
-----------------------------	-------------

The Parties acknowledge that the Institution is authorized to receive all of the payments for the services performed under this Agreement.

PAYMENT TERM

IQVIA will pay the Payee every six (6) months, on a completed visit per subject basis in accordance with the attached budget. Ninety percent (90%) of each payment due, including any Screening Failure that may be payable under the terms of this Agreement, will be made based upon prior six (6) months enrollment data confirmed by subject CRFs received from the Site supporting subject visitation.

The balance of monies earned, up to ten percent (10%), will be pro-rated upon verification of actual subject visits, and will be paid by IQVIA to the Payee upon final acceptance by Sponsor of all CRFs pages, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by IQVIA and/or Sponsor, the return of all unused supplies to IQVIA, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in the Agreement.

IQVIA will pay the sums due to Institution within sixty(60) days from the invoice date at month-end,

Major, disqualifying Protocol violations are not payable under this Agreement

PAYMENT DISPUTE

Site will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

MINIMUM ENROLLMENT GOAL

Site acknowledges that Site's minimum enrollment goal is two (2) Study Subjects and that Site will use best efforts to reach the enrollment goal within a reasonable time after commencement of the Study at Site. If Site fails to adhere to this principle IQVIA may reconsider Site's suitability to continue participation in the Study.

DISCONTINUED OR EARLY TERMINATION

Reimbursement for discontinued or early termination subjects will be prorated based on the number of confirmed completed visits.

INVOICES

Invoices pertaining to this Study for the following items must be addressed to IQVIA for reimbursement and sent to the following address:
IQVIA RDS Italy S.r.l.

Le Parti riconoscono che l' Azienda è autorizzato a ricevere tutti i pagamenti per i servizi resi in forza della presente Convenzione.

TERMINE DI PAGAMENTO

IQVIA effettuerà i pagamenti al Beneficiario ogni sei (6) mesi, sulla base delle visite completate per soggetto in conformità al budget allegato. Il 90 % (novanta per cento) di ciascun pagamento dovuto, inclusi gli eventuali Fallimenti allo Screening, in conformità ai termini della presente Convenzione, sarà effettuato sulla base dei dati di arruolamento riferiti ai sei (6) mesi precedenti così come confermati dalle CRF dei pazienti inviate dal Centro a supporto delle visite effettuate.

Il restante maturato fino al 10% (dieci per cento) sarà corrisposto proporzionalmente alle visite effettivamente effettuate, e sarà corrisposto da IQVIA al Beneficiario successivamente all'accettazione finale da parte dello Sponsor di tutte le pagine di CRF e dopo il chiarimento di tutte le discrepanze sui dati, il ricevimento e l'approvazione di documenti regolatori ancora in sospeso come richiesto da IQVIA e/o dallo Sponsor, la restituzione o distruzione di tutti i materiali inutilizzati a IQVIA e dopo l'esatto adempimento di tutti gli ulteriori obblighi nascenti dalla presente Convenzione.

IQVIA si impegna a corrispondere gli importi dovuti all' Azienda entro sixty(60) giorni dalla data della fattura a fine mese.

Le violazioni importanti e invalidanti del Protocollo non sono pagabili in forza della presente Convenzione

CONTESTAZIONI IN ORDINE AI PAGAMENTI

Eventuali contestazioni da parte del Centro in ordine al pagamento delle attività svolte in esecuzione dello Studio potranno essere effettuate entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento dell'ultimo pagamento eseguito.

OBIETTIVO MINIMO DI ARRUOLAMENTO

Il Centro riconosce che l'obiettivo minimo di arruolamento è stimato in due (2) soggetti in studio e che il Centro stesso farà tutto il possibile per raggiungere tale obiettivo entro un tempo ragionevole dall'inizio dello Studio presso il Centro. È inteso che IQVIA potrà riconsiderare l'adeguatezza della partecipazione del Centro allo Studio qualora il Centro non ottemperi a questo principio.

INTERRUZIONE O RECESSO ANTICIPATO

Il rimborso in caso di interruzione o recesso anticipato dei soggetti sarà corrisposto proporzionalmente al numero di visite completate confermate.

FATTURE

Le fatture riguardanti il presente Studio per le voci seguenti saranno intestate ad IQVIA per il rimborso e inviate al seguente indirizzo:
IQVIA RDS Italy S.r.l.

Via Fabio Filzi, 29 ; I- 20124 Milano
ITALY

In accordance with 2018 Budget Law, from 1st January 2019 the invoices shall be transmitted through Interchange System "Sistema di Interscambio (SDI)". Therefore the invoices need to be addressed to the following Unique Billing Code "Codice Univoco Destinatario":

COMPANY: IQVIA RDS Italy Srl
UNIQUE BILLING CODE: SN4CSRI
VAT NUMBER: IT11351910150

Please note that invoices will not be processed unless they reference the Sponsor name, Protocol number and Investigator name and site number. After receipt and verification, reimbursement for invoices will be included with the next regularly scheduled payment for subject activity.

Any expense or cost incurred by Site in performing this Agreement that is not specifically designated as reimbursable by IQVIA or Sponsor under the Agreement (including this Budget and Payment Schedule) is Site's sole responsibility.

SCREENING FAILURE

Reimbursement for screen failures will be at the amount indicated on the screening visits, D-28 and D-7, of the attached budget. The first two (2) screening failures will be paid without limitation, all further screening failures will be paid at a ratio of one (1) screen failure paid per one (1) Study Subject randomized. Payment requests beyond this ratio can only be paid upon written Sponsor approval. To be eligible for reimbursement of a screening visit, completed screening CRF pages must be submitted to IQVIA along with any additional information, which may be requested by IQVIA to appropriately document the subject screening procedures.

UNSCHEDULED VISITS

Payment for unscheduled visits will be reimbursed upon receipt of an invoice, according to procedures performed as outlined in the table below. Invoice must contain Study Subject number, procedure date and date of visit.

Procedure	Amount in Euro, incl. % OH
Concomitant Medications	22
Stool collection for central analysis	15
Physical examination (also including vital signs and weight, as applicable)	115
ECG (12 lead)	58
Blood/blood serum collection	14

Via Fabio Filzi, 29 ; I- 20124 Milano
ITALY

In ottemperanza alla legge di bilancio 2018, a partire dal 1° gennaio 2019 le fatture dovranno essere trasmesse tramite Sistema di Interscambio (SDI). Pertanto le fatture elettroniche dovranno essere indirizzate al seguente Codice Univoco Destinatario:

AZIENDA: IQVIA RDS Italy Srl
CODICE UNIVOCO DESTINATARIO: SN4CSRI
P. IVA: IT11351910150

Si noti che le fatture non saranno elaborate se non riporteranno il nome dello Sponsor, il numero di Protocollo, il nome dello Sperimentatore e il numero del Centro. Una volta ricevute e controllate, il rimborso delle fatture sarà incluso nel successivo pagamento regolarmente previsto per l'attività sui soggetti.

Qualsiasi spesa o costo sostenuto dal Centro in esecuzione della presente Convenzione che non sia specificatamente indicato come rimborsabile da IQVIA o dallo Sponsor in forza della presente Convenzione (incluso il presente Budget e Schema dei Pagamenti) sarà di sola responsabilità del Centro.

FALLIMENTI ALLO SCREENING

Il rimborso per i fallimenti allo screening sarà effettuato nell'importo indicato alle visite di screening, D-28 e D-7, del budget allegato. I primi due (2) fallimenti allo screening saranno pagati senza limiti, tutti i successivi fallimenti allo screening saranno pagati in un rapporto di un (1) fallimento allo screening pagato per un (1) soggetto in studio randomizzato. Le richieste di pagamento oltre questo rapporto potranno essere pagate solo previa approvazione scritta dello Sponsor. Per avere diritto al rimborso di una visita di screening, le pagine di CRF di screening completate devono essere inviate a IQVIA unitamente a tutte le ulteriori informazioni che IQVIA potrà richiedere per documentare in modo appropriato le procedure di screening dei soggetti.

VISITE NON PREVISTE

Il pagamento per visite non previste sarà rimborsato dietro ricezione di una fattura, secondo le procedure eseguite e descritte nella tabella qui di seguito. La fattura deve riportare il numero del soggetto in studio, la data della procedura e la data della visita.

Procedura	Importo in Euro, incl. % di spese generali
Farmaci concomitanti	22
Raccolta di feci per analisi centrale	15
Esame fisico (inclusi segni vitali e peso, se applicabili)	115
ECG (12 derivazioni)	58
Prelievo di sangue/siero	14

Lab handling and shipping	15
Modified Mayo Score	9
IBDQ	8
Blood samples drug pK	24
Adverse Events recording	23
Sigmoidoscopy with specimen collection with ancillary costs including biopsies handling, supplies, bowel prep medication coordinator and physician fee, day facility	1053
Sedation services provided by a physician or other qualified health care professional	80
Biopsy; Staining and preparation of the slides including shipping and handling, per shipment	93
Endoscopic image/video upload for central reading	31
Physician Fee - Per Visit	79
Study Coordinator Fee - Per Visit	55

STUDY START-UP FEE

A one-time, non-refundable Study Start-Up payment of €1391, will be made upon completion and receipt by IQVIA of all original contractual and regulatory documentation and receipt of an original invoice.

PHARMACY START-UP FEE

A one-time, non-refundable Pharmacy Start-Up payment of €584, will be made upon receipt of an invoice.

CHART REVIEW FEE

The Institution will receive a Chart Review Fee of €40 per chart, for up to ten (10) charts, of chart reviews performed by Institution and Investigator for the purpose of determining whether they have patients who meet enrollment criteria for the Study. The payment will be made to the Payee upon receipt of invoice and log generated by chart reviewer. Invoice must include a date for each chart reviewed, patient criteria (inclusion/exclusion) and description of criteria not meet, if applicable.

EC/IRB/EC FEES

EC costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of a formal invoice issued by the EC or will be paid as advance payment according to local regulation of site and are not included in the attached Budget. Payment will be made directly to the EC. Any subsequent re-submissions or renewals, upon approval by IQVIA and

Manipolazione in laboratorio e spedizione	15
Punteggio di Mayo modificato	9
Questionario sulla malattia intestinale infiammatoria (IBQD)	8
Farmacocinetica (PK) nei campioni di sangue	24
Registrazione di eventi avversi	23
Rettosigmoidoscopia con raccolta dei campioni con costi ancillari inclusi gestione biopsie, materiale, coordinamento preparazione intestinale e tariffa del medico e della struttura,	1053
Servizi di sedazione forniti dal medico o da altro personale sanitario specializzato qualificato	80
Biopsia; colorazione e preparazione dei vetrini, incluso spedizione e gestione, per spedizione	93
Immagini delle endoscopie/caricamento del video per lettura centralizzata	31
Compenso del medico – per visita	79
Compenso del coordinatore dello studio – per visita	55

COMPENSO PER L'AVVIAMENTO DELLO STUDIO

Verrà effettuato un pagamento unico non rimborsabile per l'avviamento dello studio pari a €1391 al completamento e al ricevimento da parte di IQVIA di tutta la documentazione contrattuale e normativa originale e il previo ricevimento di una fattura originale.

COMPENSO PER L'AVVIAMENTO DELLA FARMACIA

Verrà effettuato un pagamento unico non rimborsabile per le spese di avviamento della farmacia pari a €584 al ricevimento di una fattura.

COMPENSO PER LA REVISIONE DELLE CARTELLE CLINICHE

L' Azienda riceverà un compenso per la revisione delle cartelle cliniche pari a €40 per cartella, fino a un massimo di dieci (10) cartelle, per la revisione delle cartelle effettuata dall' Azienda e dallo Sperimentatore al fine di determinare se ci sono pazienti che soddisfano i criteri di arruolamento per lo studio. Il pagamento verrà effettuato al Beneficiario al ricevimento della fattura e del registro generato dal revisore delle cartelle. La fattura deve includere una data per ogni cartella rivista, i criteri del paziente (inclusione/esclusione) e la descrizione di criteri non soddisfatti, se applicabile.

EC/IRB/ COMPENSI EC

I costi del Comitato Etico saranno rimborsati su base pass-through a ricevimento di una fattura formale emessa dal Comitato Etico o saranno pagati come pagamento anticipato in accordo con la regolamentazione locale del centro e non sono inclusi nel Budget allegato. Il pagamento sarà effettuato

Sponsor, will be reimbursed upon receipt of appropriate documentation.

EQUIPMENT

All materials and equipment provided ("Equipment") by the Sponsor or IQVIA/vendors contracted by the Sponsor shall remain the sole property of the Sponsor/IQVIA/vendor, as the case may be. Therefore, it is hereby agreed that such Equipment shall: a) be subject to removal at any time upon the Sponsor's or, IQVIA's demand provided that such removal does not prevent the Site from conducting the Study and carrying out their obligations under this Agreement; b) be used only for the purposes of the Study; c) be used in accordance with any manuals or instructions while in possession of the Site; d) shall remain in the same condition, ordinary wear and tear excepted. As long as the Equipment are in the possession of the Site, it is liable for maintenance or any risk of loss in connection with the Equipment during the conduct of the Study; e) be clearly identified as the sole property of the Sponsor/IQVIA/vendor, as applicable, by clearly stating "BELONGS TO "Name of legal owner" in order to notify any third parties, including creditors, that the legal owner retains title thereto; and f) upon completion or termination of the Study, IQVIA or Sponsor, together with Site assistance, shall arrange the return of all equipment provided for the Study within one (1) month of request to return, or if requested by the Sponsor or IQVIA in writing, arrange for the disposal of the Equipment as soon as reasonably practicable.

EXTRA-ROUTINE EXAM

In case of extra-routine exams, IQVIA will refund to Institution for each patient the cost of the exam carried out at the official tariff applied by Institution.

CENTRAL LABORATORY

For the laboratory parameters assessment contemplated by the Protocol, the following Central Laboratories will be used:

Central Laboratory	Eurofins Central Laboratory Bergschot 71 4817 PA Breda - The Netherlands
Imaging Central Review	Bioclinica 72 Hammersmith Road, 6th Floor London, W14 8UD- United Kingdom
miRNA-124 determination	Acobiom 1682, rue de la Valsière Cap Delta - CS77394 34184 Montpellier - France
Histopathology (RHI)	Histalim 126, rue Emile Baudot Le Millénaire – 34000

direttamente al Comitato Etico. Qualsiasi successiva ripresentazione o rinnovo, previa approvazione di IQVIA e dello Sponsor, sarà rimborsata al ricevimento della documentazione appropriata.

APPARECCHIATURA

Tutto il materiale e le apparecchiature fornite ("Apparecchiatura") dallo Sponsor o da IQVIA/fornitori selezionati dallo Sponsor rimarranno di esclusiva proprietà dello Sponsor/IQVIA/fornitore, a seconda dei casi. Di conseguenza, si conviene con la presente che tale apparecchiatura: a) può essere rimossa in qualsiasi momento su richiesta dello Sponsor o di IQVIA, a condizione che tale rimozione non impedisca al centro di condurre lo studio e di svolgere i propri obblighi ai sensi della presente Convenzione; b) deve essere usata solo ai fini dello studio; c) deve essere usata in conformità con i manuali o le istruzioni quando è in possesso del centro; d) deve rimanere nelle stesse condizioni, ad eccezione delle condizioni di normale usura. Finché l'apparecchiatura resta in possesso del Centro, questo è responsabile della manutenzione o di qualsiasi rischio di perdita correlato all'apparecchiatura durante la conduzione dello studio; e) deve essere chiaramente identificata come esclusiva proprietà dello Sponsor/IQVIA/fornitore, a seconda dei casi, indicando chiaramente "APPARTIENE A "Nome del proprietario legale" per notificare a terze parti, inclusi i creditori, che il proprietario legale ne conserva la proprietà; e f) al completamento e al termine dello studio, IQVIA o lo Sponsor, insieme all'assistenza del centro, organizzeranno il reso di tutta l'apparecchiatura fornita allo studio entro un (1) mese dalla richiesta di reso, oppure se richiesto dallo Sponsor o da IQVIA per iscritto, organizzare lo smaltimento dell'apparecchiatura non appena ragionevolmente possibile.

ESAME EXTRA-ROUTINE

In caso di esami extra-routine, IQVIA rimborserà all'Azienda per ciascun paziente il costo dell'esame condotto alla tariffa ufficiale applicata dall'Azienda.

LABORATORIO CENTRALE

Per l'analisi dei parametri di laboratorio contemplati dal Protocollo, saranno utilizzati i seguenti Laboratori Centrali:

Laboratorio Centrale	Eurofins Central Laboratory Bergschot 71 4817 PA Breda - The Netherlands
Revisione centralizzata delle immagini	Bioclinica 72 Hammersmith Road, 6th Floor London, W14 8UD- United Kingdom
miRNA-124 determinazione	Acobiom 1682, rue de la Valsière Cap Delta - CS77394 34184 Montpellier - France
Istopatologia (RHI)	Histalim 126, rue Emile Baudot Le Millénaire – 34000

Montpellier -France

Pharmacokinetics **Atlanbio (Bioanalyses)**
 ZI de Brais
 1 Rue Graham Bell
 BP 40309 44605 Saint-Nazaire
 - France

NO OTHER ADDITIONAL FUNDING REQUESTS WILL BE CONSIDERED

These amounts are all exclusive of VAT

All payments for this Study in accordance with the attached budget will be paid by IQVIA by wire transfer.

BUDGET TABLE

Visit	Amount in Euro, incl. OH
D-28	819
D-7	1482
D1	688
D8	365
D29	396
D57	1811
D85	396
D113	550
EOS	638
FUV	190
Total	7335

ADDITIONAL/CONDITIONAL PROCEDURES

The following additional/conditional procedures will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount stated in the table below which includes overhead. Study Subject number, visit date and procedure date must be included on the invoice.

Procedure	Amount in Euro
Blood/blood serum draw <i>Invoiced in case additional lab test are needed due to clinically significant abnormalities</i>	14
Lab handling and/or shipping of specimen <i>Invoiced in case additional lab test are needed due to clinically significant abnormalities</i>	15

Montpellier -France

Farmacocinetica **Atlanbio (Bioanalyses)**
 ZI de Brais
 1 Rue Graham Bell
 BP 40309 44605 Saint-Nazaire
 - France

NON SARANNO PRESE IN CONSIDERAZIONE ULTERIORI RICHIESTE DI RIMBORSO

Gli importi sono tutti esclusi da IVA.

Tutti i pagamenti per il presente Studio in conformità al budget allegato saranno effettuati da IQVIA mediante bonifico bancario.

PROSPETTO BUDGET

Visita	Importo in Euro, incl. spese generali
G-28	819
G-7	1482
G1	688
G8	365
G29	396
G57	1811
G85	396
G113	550
Fine studio (EOS)	638
Visita di follow-up (FUV)	190
Totale	7335

PROCEDURE SUPPLEMENTARI/CONDIZIONALI

Le seguenti procedure supplementari/condizionali saranno rimborsate su base pass-through al ricevimento delle fatture, fino all'importo dichiarato nella tabella qui sotto, che include le spese generali. La fattura deve includere il numero del soggetto, la data della visita e la data della procedura.

Procedura	Importo in Euro
Prelievo di sangue/siero <i>Fatturato se fossero necessari ulteriori esami di laboratorio a causa di anomalie clinicamente significative</i>	14
Manipolazione in laboratorio e spedizione <i>Fatturate se fossero necessari ulteriori esami di laboratorio a causa di anomalie clinicamente significative</i>	15

Blood samples drug PK <i>Invoiced in case additional samples are performed at D8, D29, D85, D113</i>	24	Farmacocinetica (PK) nei campioni di sangue <i>Fatturata se vengono prelevati ulteriori campioni al D8, G29, G85 e G113</i>	24
Dermatologist Consultation - Per Hour <i>Invoiced in case consultation is needed.</i>	93	Consultazione dermatologica – All'ora <i>Fatturata se fosse necessaria una consultazione.</i>	93
Serious adverse events (SAE)	71	Eventi avversi seri (SAE)	71
Daily Facility Charge - Per Day <i>Invoiced in case hospitalization is needed.</i>	81	Tariffa giornaliera della struttura – Al giorno <i>Fatturata se fosse necessario il ricovero.</i>	81
Sigmoidoscopy with specimen collection with ancillary costs including biopsies handling, supplies, bowel prep medication coordinator and physician fee, day facility <i>Invoiced in case performed at D113.</i>	1053	Rettosigmoidoscopia con raccolta dei campioni con costi ancillari inclusi gestione biopsie, materiale, coordinamento preparazione intestinale e tariffa del medico e della struttura, <i>Fatturata se eseguita il D113</i>	1053
Sedation services provided by a physician or other qualified health care professional <i>Invoiced in case performed at D113.</i>	80	Servizi di sedazione forniti dal medico o da altro personale sanitario specializzato qualificato <i>Fatturata se eseguita D113.</i>	80
Biopsy; Staining and preparation of the slides including shipping and handling, per shipment <i>Invoiced in case performed at D113.</i>	93	Biopsia; colorazione e preparazione dei vetrini, incluso spedizione e gestione, per spedizione <i>Fatturata se eseguita D113.</i>	93
Endoscopic image/video upload for central reading <i>Invoiced in case performed at D113.</i>	36	Immagini delle endoscopie/caricamento del video per lettura centralizzata <i>Fatturata se eseguita D113.</i>	36
Overnight Facility charge <i>Can be invoiced in case hospitalization is needed for PK samples taking, only upon prior approval by IQVIA/Sponsor</i>	546	Spese di pernottamento nella struttura <i>Possano essere fatturate se fosse necessario il ricovero per il prelievo di campioni di PK, solo dopo approvazione di IQVIA/Sponsor</i>	546
Nurse time for PK outside normal working hours <i>Can be invoiced in case PK samples are taken outside the normal working hours of the Site, only upon prior approval by IQVIA/Sponsor</i>	35	Spese infermieristiche per PK al di fuori delle normali ore lavorative <i>Possano essere fatturate se i campioni per PK vengono prelevati al di fuori delle normali ore lavorative del centro, solo dietro approvazione di IQVIA/Sponsor</i>	35
Physician Fee – per visit <i>To be invoiced in case needed for D115</i>	79	Spese mediche – per visita <i>Da fatturare se necessario per il D115</i>	79
Study Coordinator Fee – per visit <i>To be invoiced in case needed for D115</i>	55	Spese di coordinamento dello studio – per visita <i>Da fattura se necessario per il G115</i>	55