



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



Deliberazione n. **1228**

del. **12-12-2019**

Stipula della convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Ematologia e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con principio attivo, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ABP 959 messo a confronto con Eculizumab in soggetti adulti con Emoglobinuria Parossistica Notturna (PNH)". Prot. 20150168 - Codice Eudract: 2017-001418-27 Responsabile della sperimentazione Prof. Sergio Maria Siragusa.

<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 Amministrativo dott. Fabrizio Di Bella
e del Direttore Sanitario Dott.ssa Giovanna Volo
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Delibera n. 1228 del 12-12-19

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 13.11.2019 verbale n. 10/2019 relativamente all'approvazione della sperimentazione clinica dal titolo: Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con principio attivo, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ABP 959 messo a confronto con Eculizumab in soggetti adulti con Emoglobinuria Parossistica Notturna (PNH)". Prot. 20150168 - Codice Eudract: 2017-001418-27 Responsabile della sperimentazione Prof. Sergio Maria Siragusa;

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



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



DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Ematologia e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con principio attivo, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ABP 959 messo a confronto con Eculizumab in soggetti adulti con Emoglobinuria Parossistica Notturna (PNH)". Prot. 20150168 - Codice Eudract: 2017-001418-27 Responsabile della sperimentazione Prof. Sergio Maria Siragusa.

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
Dott. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario
Dott.ssa G. Volo

Il Direttore Generale
Dott. Carlo Picco

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 15-12-19 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 _____

<p>CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" E PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</p>	<p>AGREEMENT BETWEEN THE AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" ["PAOLO GIACCONE" UNIVERSITY HOSPITAL] AND PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. REGARDING CONDITIONS AND PROCEDURES FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL.</p>
<p>CODICE E NOME DELLO STUDIO</p>	<p>STUDY CODE AND NAME</p>
<p>PRESSO LA U.O. EMATOLOGIA</p>	<p>AT O.U. HEMATOLOGY</p>
<p>Premesso</p>	<p>Whereas</p>
<p>- che Amgen e le sue consociate ed affiliate, inclusa la capogruppo Amgen Inc. (di seguito il "Gruppo Amgen") sono impegnate nella ricerca, sviluppo e commercializzazione di prodotti biotecnologici e nella conduzione di sperimentazioni cliniche che comportano l'uso di ABP 959 per il trattamento dell'Emoglobinuria notturna parossistica i cui diritti di proprietà appartengono ad Amgen Inc.;</p> <p>- Che con istanza in data 4 ottobre 2019, la Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l, con sede legale ed uffici in Via Borgogna 8, 20122 Milano, Italia, CF. e P.I. 03977990963 ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3" Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con principio attivo, per la valutazione della dell'efficacia e della sicurezza di ABP 959 messo a</p>	<p>- Amgen and its subsidiaries and affiliates, including Amgen Inc. (hereinafter the "Group Amgen") are engaged in research, development and commercialization of biotechnology products and in the conduct of clinical trials involving the use of ABP 959 for the treatment of paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria whose property rights belong to Amgen Inc.;</p> <p>- By application dated 4 October 2019, Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., with registered office and offices in Via Borgogna, 8-20122 Milan, Italy, Tax Code and VAT No. 03977990963 requested the relevant authorisation to conduct the Phase 3 "A Randomized, Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of ABP 959 Compared With Eculizumab in Adult</p>

<p>confronto con Eculizumab in soggetti adulti con Emoglobinuria Parossistica Notturna (PNH), Prot. 20150168 Codice Eudract 2017-001418-27 (di seguito la "Sperimentazione")</p> <p>- PRA è una affiliata di Pharmaceutical Research Associates, Inc., con sede in 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, North Carolina 27612, USA ("PRA US"), che agisce come contraente indipendente di Amgen Inc., con sede presso One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA USA (il "Promotore")</p>	<p>Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)" ; Prot. 20150168 EudraCT Number 2017-001418-27 (hereinafter referred to as the "Trial")</p> <p>- PRA is an affiliate of Pharmaceutical Research Associates Inc, located at 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, North Carolina 27612, USA ("PRA US"), acting as independent contractor for Amgen Inc., located at One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA USA (the "Sponsor")</p>
<p>- Che il competente Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24/06/2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 13 novembre 2019 con verbale n. 10/2019;</p>	<p>- The competent Comitato Etico Palermo 1 [Palermo 1 Ethics Committee] issued its favourable opinion on granting the authorisation, in compliance with Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003 and other applicable regulations, at the meeting held on 13 November 2019 with Minutes No. 10/2019;</p>
<p>- Che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;</p>	<p>- The Trial may only start once the Competent Authority communicates reasoned objections, within the terms required by law;</p>
<p>- Che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture U.O.Ematologia 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</p>	<p>- The Clinical Trial on patients within all the facilities of O.U. Ematology can be carried out only in full respect of human dignity and fundamental human rights, as stated in the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments, and in the "Good Clinical Practice" (GCP) guideline issued by the European Union (as transposed by the Italian Government and in</p>

recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.	compliance with the Guidelines issued by said bodies) thus implementing the provisions set forth at the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, held in Oviedo on 4 April 1997, and, finally, in accordance with the provisions of the Italian Codes of Conduct for the medical professions and with relevant applicable Regulations.
TRA	BY AND BETWEEN
L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (di seguito per brevità "Azienda") con sede in Palermo, Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Direttore Generale Dr. Carlo Picco	The Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" ["Paolo Giaccone" University Hospital] (hereinafter referred to as the "Hospital") with registered office in Palermo, Via del Vespro 129, Tax Code and VAT No. 05841790826, represented by the Director General Dr Carlo Picco
E	AND
Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (di seguito per brevità "CRO o PRA" con sede legale in Via Borgogna 8-20122 Milano, Italia, P.I. e C.F. n. 03977990963, rappresentata dal Dr. Ferdinando Viganò	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (hereinafter the "CRO or PRA" with registered office in Via Borgogna 8-20122 Milan, Italy, VAT No. and Tax Code 03977990963, represented by Dr Ferdinando Viganò
SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE	THE PARTIES HEREBY AGREE TO THE FOLLOWING
Art. 1 - <u>Premesse</u>	Art. 1 - <u>Recitals</u>
Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.	The preamble and any annex are an integral part of this Agreement.

Art. 2 - <u>Referenti della Sperimentazione</u>	Art. 2 - <u>Trial contact persons</u>
L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Sergio Mario Siragusa , in servizio presso la U.O. Ematologia in qualità di Sperimentatore Principale.	The Hospital appoints as the party responsible for the above referenced Trial, following his/her formal acceptance, Prof. Sergio Mario Siragusa serving at the O.U. Hematology in the capacity of Principal Investigator.
L'Azienda e lo Sperimentatore garantiscono che, alla data della presente Convenzione:	Hospital certifies that, as of the date of this Agreement:
a) L'Azienda e lo Sperimentatore possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;	a) the Institution and the Investigator are qualified, pursuant to the applicable laws and regulations, to conduct the Trial;
b) né all'Azienda né allo Sperimentatore è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche, da parte delle autorità competenti; l'Azienda e lo Sperimentatore garantiscono altresì che non si avvarranno dei servizi di alcun soggetto cui sia stata preclusa la possibilità di svolgere i servizi che formano l'oggetto della presente Convenzione; per tutta la durata della presente Convenzione l'Azienda comunicherà tempestivamente alla CRO o al Promotore se è necessaria la modifica di alcune delle rappresentazioni di cui sopra alla luce di nuove informazioni;	b) the Hospital and the Investigator have not been debarred by any competent authority, and they will not use in any capacity the services of any person debarred with respect to services to be performed under this Agreement; during the term of this Agreement Investigator and Hospital will notify CRO or Sponsor promptly if either of these certifications needs to be amended in light of new information;
c) né l'Azienda né lo Sperimentatore sono stati coinvolti da autorità governative, amministrative	c) the Hospital and Investigator have not been nor are currently subject to governmental, or judicial

<p>o giudiziali in indagini, inchieste, ovvero hanno visto sporgere o intentare nei loro confronti denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche.</p>	<p>investigations, inquiries, warnings or enforcement actions related to conduct of research.</p>
<p>Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà Tina Stewart, RN, BSN, Dirigente Senior della Gestione dello Studio la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.</p>	<p>The scientific technical advisor for the Trial, representing the Sponsor, will be Tina Stewart, RN, BSN, Study Management Senior Manager, who may appoint a party responsible for the project and maintain the contacts with the healthcare professionals in charge of the planning and execution of the Trial in compliance with the above mentioned Regulations.</p>
<p>L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O.Ematologia, da parte del personale del Promotore, o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p>The Hospital accepts the monitoring visits that will be carried out at the O.U. Hematology, by the trial Sponsor's staff or a third party company, appointed by the Sponsor, responsible for verifying the correct conduct of the Trial.</p>
<p>L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la U.O.Ematologia, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p>The Hospital also accepts any audit visits that will be carried out at the O.U. Hematology, by the trial Sponsor's staff or a third party company, appointed by the Sponsor, responsible for verifying the correct conduct of the Trial.</p>
<p>L'Azienda prende atto del fatto che la Sperimentazione potrebbe essere soggetta a ispezioni da parte di autorità, anche straniere, e che tali ispezioni potranno avere luogo successivamente alla conclusione</p>	<p>Hospital acknowledges that the Trial may be subject to inspection by regulatory agencies worldwide, and that such inspections may occur after completion of the Trial and may include auditing of Trial documentation.</p>

<p>della Sperimentazione e potrebbero implicare anche una verifica della documentazione connessa alla Sperimentazione. L'Azienda avviserà quanto prima il Promotore in merito a qualunque ispezione afferente la Sperimentazione dovesse essere effettuata, o anche solo programmata, da una qualunque autorità, salvo impedimenti a ciò imposti dall'Autorità medesima. L'Azienda si impegna a cooperare con le autorità ispettrici, nonché con il Promotore nel corso delle ispezioni e delle verifiche, e garantisce che i documenti relativi alla Sperimentazione siano conservati in modo da consentire le attività di ispezione senza pregiudicare la Sperimentazione.</p>	<p>Hospital will notify Sponsor/ as soon as reasonably possible if the site is inspected or scheduled to be inspected by a regulatory agency in relation to the Trial, unless prohibited by the competent authority. Hospital will cooperate with regulatory agency, Sponsor representatives in the conduct of inspections and audits and will ensure that the Trial documentation is maintained in such a way as to allow the inspections and audits without jeopardizing the Trial.</p>
<p>Art. 3 - <u>Inizio Sperimentazione e numero pazienti</u></p>	<p>Art. 3 - <u>Start of the Trial and number of patients</u></p>
<p>La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p>	<p>The Trial shall start after obtaining the necessary authorisations pursuant to applicable laws and internal regulations.</p>
<p>Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 4 pazienti entro Maggio 2020 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 40 pazienti.</p>	<p>At the clinical trial site of the Hospital, approximately no. 4 patients will be enrolled by May 2020 (estimated date). The total maximum number, among all the participating sites worldwide, shall be 40 patients.</p>
<p>Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.</p>	<p>Since this is a multi-centre Trial with competitive enrolment, the number of patients per site may vary in either direction, according to the enrolment capacity of each site.</p>

<p>Le parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.</p>	<p>The Parties agree that any increase in the number of patients enrolling at the clinical trial site of the Hospital must be agreed upon in advance between the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying any increase to the Ethics Committee. It is understood that the increase in the number of cases, if made under the above conditions, does not require drawing up supplementary documents to this Agreement; the financial conditions per patient set forth in the Agreement shall be applied to all the additional patients.</p>
<p>Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei termini previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.</p>	<p>The Sponsor shall promptly communicate in writing to the Investigator the enrolment closing date if the overall number of patients required at international level has been reached or if the set out terms have elapsed. The Investigator is therefore only authorised to conduct the Trial with the patients already enrolled as of the date of such communication.</p>
<p>Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione dell'arruolamento.</p>	<p>The Sponsor shall not be held responsible and shall not recognise any compensation for patients enrolled by the Investigator, on his/her own initiative, in addition to the maximum number agreed upon or at a date subsequent to the communicated enrolment date.</p>
<p>Art. 4 - <u>Obbligazioni delle parti</u></p>	<p>Art. 4 - <u>Obligations of the parties</u></p>
<p>4.1 Il Promotore si impegna:</p>	<p>4.1 The Sponsor agrees:</p>

a) A fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgvo 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, ABP959 nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci comparatori dovranno essere forniti dall'Azienda, ma a seguito di pagamento anticipato del relativo costo da parte del Promotore/CRO, come indicato nell'allegato sui Termini di Pagamento (Allegato A), 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

a) To provide at its own expense and care, to the Hospital, through the Pharmacy (pursuant to Art. 20(2) of Legislative Decree no. 211/03 and subsequent amendments) the investigational products (IMPs and PeIMPs, as specified by the Protocol and in accordance with the definition of Ministerial Decree of 21 December 2007, or, ABP959, with quantities and methods necessary for the execution of the Trial, packed and labelled according to details specified in the Protocol and applicable legislation. The drugs comparators will be provided by Hospital, but following an advanced payment of the related cost by the Sponsor / CRO as mentioned into Payment terms (Exhibit A). The medicinal products must be accompanied by an appropriate shipping document including the product description, quantity, manufacture batch number, expiry date, references to the Trial Protocol, the department intended to receive them and the name of the person responsible for the Trial. The Hospital Pharmacy ensures proper storage of the investigational product by taking all appropriate measures, until delivery to the principal investigator that, from the handing over, shall be considered as consignee. The consignee takes care to keep a special incoming and outgoing register constantly updated." The Hospital shall use the investigational products provided by the Sponsor solely and exclusively

<p>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 ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.</p>	<p>for the purposes of the trial, undertaking also to return to the same the residual volumes at the end of the Trial, at the Sponsor's expense. The Hospital Pharmacy ensures proper storage of the investigational products by taking all appropriate measures. The Sponsor shall also provide for withdrawal of any of the investigational drug that is unused, partly used or expired during the conduct of the trial. For the conduct of the Trial, the Sponsor also undertakes to provide free of charge the case report forms and any additional material included in the Trial or in any case needed for the execution of the same.</p>
<p>b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:</p>	<p>b) To pay the following to the Hospital:</p>
<p>- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF (Case Report Form) completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 26.022,00 + IVA.</p>	<p>- To cover the costs incurred and/or generated from the Trial for each patient who is eligible, assessable, enrolled and treated according to the Protocol, for whom the related CRF (Case Report Form) completed and deemed as valid by the Sponsor has been delivered, the amounts listed below, based on the performed activities (amounts in Euro, VAT excluded). The maximum compensation for each completed and assessable patient shall be € 26,022.00+ VAT.</p>
<p>Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.</p>	<p>These amounts include the costs of any examinations and/or procedures explicitly provided for by the Protocol.</p>

<p>- Il Promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un alterazione causata dalla sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore. Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo. Gli importi di cui al presente articolo saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi:</p>	<p>- In any case, the Sponsor shall also reimburse to the Hospital all the additional costs resulting from medical/diagnostic activities not envisaged by the Protocol or its subsequent amendments, and not already covered by the payments listed above, where such activities prove to be essential following an alteration caused by the Trial. Such reimbursement shall only be made if such activities and the related costs, according to the rates applied by the Hospital, have been promptly notified, justified and documented in writing to the Sponsor. There will be no compensation, except for a contribution for expenses, in the event of violation of inclusion criteria and where there is incorrect and incomplete compliance with the Protocol. The amounts according to this article shall be paid to the Hospital following issue of a valid invoice by the Hospital, based on a cost report submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:</p>
<p>Segreteria amministrativa Comitato Etico Via del Vespro n. 127 90127 Palermo</p>	<p>Administrative Office of Ethics Committee Via del Vespro no. 127 90127 Palermo</p>
<p>Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:</p>	<p>The Sponsor shall pay the invoice issued by the Hospital within 60 days via bank transfer using the following details:</p>
<p>Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030, Azienda Ospedaliera Universitaria</p>	<p>Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Branch of Via Roma no. 297 - account number 218030, Azienda</p>

<p>Policlinico "P. Giaccone", Per ogni informazione relativa alla fatturazione degli studi clinici si prega contattare il Sig. Di Lorenzo Massimiliano ai seguenti numeri telefonici 091 6555524 – Fax 091 6555550, e-mail: max uni@yahoo.it,</p>	<p>Ospedaliera Universitaria Policlinico "P.Giaccone" ["P. Giaccone" University Hospital]. For any information regarding invoicing of clinical trials, please contact Mr Massimiliano Di Lorenzo at the following telephone numbers: +39 091 6555524 – Fax: +39 091 6555550, E-mail: max uni@yahoo.it,</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Coordinate nazionali: 	<ul style="list-style-type: none"> • National bank details:
<p>CIN: P; CAB: 04600; ABI: 01005;</p>	<p>CIN NUMBER CAB: 04600; ABI: 01005;</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Coordinate internazionali: 	<ul style="list-style-type: none"> • International bank details:
<p>IBAN: IT86P0100504600000000218030 BIC SWIFT: BNLIITRR</p>	<p>IBAN: IT86P0100504600000000218030 BIC SWIFT: BNLIITRR</p>
<p>Inoltre, il Promotore mette a disposizione dei pazienti che partecipano alla sperimentazione la possibilità di ottenere un rimborso delle spese sostenute in relazione a ciascuna visita effettuata presso il Centro Sperimentale. Nel rispetto del D.M. della Salute datato 21 Dicembre 2007, pubblicato in G.U n. 51 del 03.03.2008, e' fatto obbligo che le procedure di rimborso siano approvate in anticipo dal C.E. e avvengano solo ed esclusivamente attraverso l'amministrazione degli istituti dove viene eseguita la sperimentazione. Pertanto l'Azienda attuerà le procedure relative al rimborso offerto dal Promotore. Ciascun paziente presenterà le ricevute delle spese sostenute per raggiungere l'Azienda. Tali ricevute saranno rese anonime a cura dell'Azienda stessa.</p>	<p>In addition, the Sponsor offers patients participating in the Trial the possibility of obtaining a reimbursement of the expenses incurred in relation to each visit performed at the Trial site. In compliance with the Ministry of Health Decree dated 21 December 2007, published in Official Gazette no. 51 of 3 March 2008, it is a requirement that reimbursement procedures be approved in advance by the Ethics Committee and be made solely and exclusively through the Administrative Offices of the Institutes where the Trial is conducted. Therefore, the Hospital shall implement the procedures related to the reimbursement offered by the Sponsor. Each patient shall submit the receipts for the expenses incurred to reach the Hospital. These receipts shall be</p>

L'Azienda inoltrerà al Promotore il rendiconto del totale da rimborsare basato sulle ricevute delle spese sostenute dai pazienti e presentate all'Azienda in occasione delle visite eseguite nel periodo di riferimento. Il Promotore potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i pagamenti in favore dell'Azienda. Sarà quindi responsabilità dell'Azienda provvedere al rimborso di tali somme a ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di cui alla seguente tabella:

anonymised by the Hospital. The Hospital shall send to the Sponsor the report indicating the total amount to be reimbursed, according to the receipts for the expenses incurred by patients and submitted to the Hospital at the time of the visits which took place in the reference period. The Sponsor may check the requested amounts by comparing them with the visits performed by patients and shall pay the Hospital. Therefore, the Hospital shall be responsible for reimbursing these amounts to each patient involved, according to the amounts indicated in the following table:

Elenco tipologia di rimborso spese di viaggio/pernottamento (dietro presentazione di giustificativi).

List of reimbursement of travel/accommodation expenses (upon submission of receipts).

Pasti	fattura
Parcheggio	fattura

Meals	invoice
Parking	invoice

- L'accompagnatore solo nel caso di pazienti che per motivate ragioni sono impossibilitati a viaggiare da soli, opportunamente documentate in cartella clinica o nel caso di pazienti minorenni.

- The caregiver, only where patients are unable to travel on their own, for sound reasons, duly documented in clinical records, or for minors.

Il paziente farà comunque il possibile per prenotare i biglietti aerei e di treno, gli alberghi, etc. più economici. Tutti i costi relativi a voci qui non specificate non verranno rimborsati (cioè a titolo esemplificativo: televisione, mini-bar, lavanderia, animazione, prodotti per la pulizia personale, servizi in camera diversi dai pasti rimborsabili, giornali, tutti gli altri costi creatisi a

However, the patient shall do his/her best to book the cheapest airline and train tickets, hotels, etc. All costs related to items not specified herein shall not be reimbursed (i.e., by way of example: TV, mini-bar, laundry, entertainment, personal cleaning products, room service other than reimbursable meals,

<p>casa in conseguenza dell'assenza per la visita in ospedale);</p>	<p>newspapers, all other costs generated at home as a consequence of being absent for the Hospital visit);</p>
<p>4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore, inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in Sperimentazione.</p>	<p>4.2 The Hospital and the Principal Investigator undertake to comply with all the instructions, directives and recommendations stated in the Ethics Committee's opinion. The Principal Investigator must also keep the Sponsor and the Ethics Committee updated on the Trial progress and notify them on any serious adverse events or side effects occurred during the Trial, directly or indirectly related to the administration of the Investigational Drug.</p>
<p>Nel corso della Sperimentazione, l' Azienda, tramite lo Sperimentatore, raccoglierà i dati specificati nel Protocollo e li invierà al Promotore o a un rappresentante secondo le modalità e le tempistiche indicate nei form forniti dal Promotore. L'Electronic Data Capture ("EDC") è un sistema di raccolta dei dati clinici attraverso il quale i dati della Sperimentazione sono inviati al Promotore in formato elettronico utilizzando le Cartelle Elettroniche per la Raccolta dei Dati ("eCRF"). L'Azienda si impegna a: (i) inserire i dati della Sperimentazione nelle eCRF entro 5 giorni lavorativi dalla visita del Paziente; (ii) risolvere tutte le queries generate dal sistema EDC entro 5 giorni lavorativi da quando la query è stata generata. L'Azienda prende atto</p>	<p>During the course of the Trial, Hospital will collect through the Investigator the data specified in the Protocol and submit it to Sponsor or Sponsor's agent, in compliance with the requirements and the timelines set forth in the forms provided by the Sponsor. The Electronic Data Capture ("EDC") is a system of collection of clinical data by which the data of the Study are posted to Amgen in electronic format through the folders for Electronic Data Collection ("eCRF"). The Principal Investigator is committed to: (i) enter the data in the study eCRF within 5 working days from the visit of the patient; (ii) resolve all queries generated by EDC within 5 working days from when the query is generated. Hospital acknowledges and agrees that the timing of data input and resolution of queries</p>

<p>e concorda che le tempistiche di inserimento dei dati e di risoluzione delle queries sopra specificate sono essenziali al corretto ed efficace svolgimento della Sperimentazione. Inoltre, lo Sperimentatore o un sub-investigatore coinvolto nella Sperimentazione esaminerà i dati inseriti nelle eCRF per controllarne l'accuratezza e la completezza e applicherà la propria firma elettronica entro venti (20) giorni lavorativi dalla visita del Paziente. Il mancato rispetto di tali tempistiche da parte dell'Azienda potrebbe comportare un ritardo nei pagamenti allo stesso da parte del Promotore, il blocco del sistema IVRS (Interactive Voice Response System), la sospensione dell'arruolamento, l'effettuazione di audit di qualità o di qualsiasi altra azione correttiva. Lo Sperimentatore è responsabile della qualità dei dati e delle tempistiche del loro inserimento nelle eCRF.</p>	<p>specified above are essential to the proper and efficient conduct of the study. In addition, Principal Investigator or sub-investigator shall review data entered into EDC for accuracy and completeness, and apply electronic signature within 20 business days of Subject visit. Failure to comply with these deadlines by Investigator could result in a delay in payment deadlines by Amgen., in a interruption of IVRS system, block of recruitment, an audit visit or any other corrective action needed. Investigator is responsible of the data quality and entering the data timely.</p>
<p>La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.</p>	<p>The documentation regarding the Trial that shall remain the property of the Hospital must be kept on file at least for the period of time set forth by applicable laws. (or for a longer period of time, if expressly requested by the Sponsor). The Sponsor is required to communicate to the Hospital the end of the obligation to keep the documentation on file.</p>
<p>Art. 5 - <u>Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</u></p>	<p>Art. 5 - <u>Responsibility relating to the processing of personal data of patients</u></p>

<p>5.1 Ai sensi e a tutti gli effetti della normativa vigente l'Azienda e il Promotore sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi, del trattamento dei dati dei pazienti correlati all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente Convenzione. Il referente aziendale per il trattamento dei dati, dei quali l'Azienda è titolare, è lo Sperimentatore, il quale, prima di iniziare la sperimentazione deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso al trattamento dei dati personali. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento. L'informativa e il consenso dei pazienti al trattamento dei dati personali sarà conforme a quanto approvato e condiviso dal Comitato Etico, al Regolamento europeo sulla protezione dei dati personali n. 679/2016 (GDPR), alla normativa vigente italiana (D.Lgs. 196/2003 come novellato dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101) e alle indicazioni previste dal Garante per la protezione dei dati personali.</p> <p>Entrambe le Parti si danno reciprocamente atto di aver adottato adeguate misure di sicurezza.</p> <p>Nel caso di esportazione di dati verso un Paese terzo privo di una legislazione adeguata, il Promotore si impegna ad adottare garanzie adeguate per la tutela dei dati personali e relativi alla salute dei pazienti.</p>	<p>5.1 Pursuant to and by effect of current legislation, the Hospital and the Sponsor, each to the extent of their own responsibility, shall be autonomous data controllers of patient data in relation to the conduct of the Trial forming the subject matter of this Agreement. The Hospital's contact person for data processing of which the Hospital is data controller is the Investigator who shall acquire from the patient the required personal data handling consent form. The Hospital shall be responsible for storing this document. The patient information sheet and personal data handling consent form shall conform to what is approved and shared by the Ethics Committee, to the General Data Protection Regulation 2016/679 UE (GDPR), Italian law (D.Lgs. 196/2003 us modified by D.Lgs. 10 August 2018, n. 101) and indications envisaged by the Privacy Authority.</p> <p>Both Parties mutually agree to have adopted the suitable security measures.</p> <p>In the case of data export to a third Country which does not have a suitable legislation, the Sponsor undertakes to adopt suitable measures for the protection of health and personal data of patients.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Laddove applicabile saranno osservate dalle parti le prescrizioni di cui all'Autorizzazione generale del Garante Privacy al trattamento dei dati genetici n. 8/2016, come prorogata con il D.Lgs. 101/2018.</p> <p>Sarà inoltre osservato quanto prescritto dal Regolamento europeo n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali (GDPR).</p>	<p>If applicable, the requirements of the renewed General Authorization of the Privacy Authority n.8/2016 for the processing of genetic data will be observed by the parties, us extended by D.Lgs. 101/2018.</p> <p>It will also be observed what is prescribed by the European Regulation n. 679/2016 concerning the data protection (GDPR).</p>
<p>Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art.2 ai sensi del GDPR.</p>	<p>The Data Processor for data for which the Hospital is Controller is the person responsible for the trial or the Investigator set out in Article 2 of the GDPR.</p>
<p>Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/03. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento. Il responsabile Scientifico, per effetto del presente contratto viene designato responsabile dei dati ai sensi del GDPR. Il Promotore dichiara e garantisce di aver designato la CRO quale responsabile del trattamento dei dati ai sensi del GDPR e, inoltre, si impegna a nominare incaricati del trattamento i propri dipendenti e/o collaboratori che possano venire a conoscenza con informazioni o entrare in contratto con materiale relativo allo studio.</p>	<p>The Principal Investigator, before starting the Trial, must obtain the required written informed consent form from the patient, which must be provided in compliance with Legislative Decree No. 196/03. The Hospital shall be responsible for keeping this document on file. The Scientific Director, as a result of this agreement, is appointed as data processor pursuant to the GDPR. The Sponsor declares and ensures it has appointed the CRO as data controller pursuant to the GDPR, and also undertakes to appoint its own employees and/or collaborators who may acquire knowledge of information or come into contact with study-related material as data processors.</p>
<p>Art. 6 – <u>Dati personali dei contraenti</u></p>	<p>Art. 6 The contracting parties' personal data</p>

<p>Con la sottoscrizione della presente Convenzione, ciascuna parte dichiara di essere informata e acconsente all'utilizzo dei propri dati personali funzionali alla stipula ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione della presente Convenzione.</p> <p>Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dalla vigente normativa in materia (GDPR). Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui alla vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali.</p>	<p>By signing this Agreement, each party declares that it has been informed of and agrees to the use of its personal functional data in the establishment and execution of the existing contractual relationship between the same parties. Such data may also be communicated to third Parties in Italy and/or abroad, including outside the European Union, should such communication be necessary to the formalities, rights and obligations arising from this Agreement.</p> <p>The Parties also acknowledge their rights pursuant to applicable legislation (GDPR). The provisions pursuant to this article perform the function of the information and consent requisites pursuant to applicable legislation governing personal data handling.</p>
<p>Art. 7 – <u>Segretezza – Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati</u></p>	<p>Art. 7 – <u>Confidentiality – Data publication policy, data ownership and results</u></p>
<p>L'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 del GCP recepite con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione a non rivelarle a chicchesia, se non previo consenso, se non previo consenso scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla</p>	<p>The Hospital, also pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of the GCP transposed by the Ministerial Decree of 15 July 1997, undertakes to keep all data, news and information provided by the Sponsor for the conduct of the Trial confidential and not to disclose it to anybody, unless with prior written consent by the Sponsor, also committing not to use the same for purposes other than those related to the Trial, with the exception of the cases where the information is in the public domain and must</p>

<p>Sperimentazione, fatti salvi i casi in cui e informazioni siano di dominio pubblico e debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al promotore. rr.</p>	<p>be made public, pursuant to a mandatory regulatory provision or an order from a public authority, provided that the Hospital promptly notifies the Sponsor via registered letter.</p>
<p>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.</p>	<p>The Hospital also agrees to extend this obligation to investigators and any other persons who, for any reason, may discover such data, news and information.</p>
<p>Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:</p>	<p>Notwithstanding the foregoing, the information may be disclosed:</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Ai componenti del Comitato Etico; 	<ul style="list-style-type: none"> - To Ethics Committee members;
<ul style="list-style-type: none"> - Alle Autorità Regolatorie; 	<ul style="list-style-type: none"> - To Regulatory Authorities;
<ul style="list-style-type: none"> - Qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore; 	<ul style="list-style-type: none"> - When the information must be made public, pursuant to a mandatory regulatory provision or an order from a public authority, provided that the Hospital promptly notifies the Sponsor.
<ul style="list-style-type: none"> - Qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore. 	<ul style="list-style-type: none"> - If the information is made publicly available by the Sponsor.
<p>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</p>	<p>Since the ultimate goal of the TRIAL is the improvement of knowledge of the disease, the investigational active substance and the risk/benefit ratio for the patient, the Parties agree on the need to</p>

divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.	ensure the widest dissemination and disclosure of results in a consistent and responsible manner.
<p>Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della SPERIMENTAZIONE, in 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.</p>	<p>The Sponsor, also pursuant to Circular of the Ministry of Health no. 6 of 2 September 2002, undertakes to make the results of the TRIAL available to the public, in a timely fashion, as soon as they are available from all the participating sites and in any case no later than 12 months after the conclusion of the Trial, also using the specific section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni [National Monitoring Centre for Clinical Trials].</p>
<p>Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutele brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore.</p>	<p>The Investigator, pursuant to Art. 5 (3c) of the Decree of 12 May 2006, must be given the right to dissemination and publication of results and, pursuant to current legislation regarding confidentiality of sensitive data and patent protection, there must be no restrictions on dissemination and publication by the Sponsor different to those indicated in the Protocol accepted and signed by the Investigator.</p>
<p>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</p>	<p>Since the Trial is conducted in several sites at international level, according to scientific standards publication of results obtained at the single Investigational Site cannot take place before the first multicentre publication, so that all data from all the participating sites are received, processed and analysed. If such publication does not take place within twelve (12)</p>

<p>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.</p>	<p>months of the final closure of the Trial, the Investigator may disclose or publish the results obtained at the Hospital, upon consent issued by the Sponsor; consent may not be denied in absence of reasonable grounds.</p>
<p>A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire al Promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).</p>	<p>To this end, before every publication or dissemination of results, the Investigator is required to provide the Sponsor with a draft of the publication and/or presentation (whether it be a speech at a conference or written articles), within 60 days of submission of the publication and/or presentation.</p>
<p>Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione e della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.</p>	<p>The Sponsor shall have 45 days from receipt of the proposed final manuscript to review it, and during this period shall have the right to demand a postponement of the publication or dissemination if, following the review of the final manuscript, aspects capable of supporting a patent protection measure are found.</p>
<p>La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4.</p>	<p>Ownership of rights on Trial results belongs exclusively of the Sponsor, who acquires all related property and economic rights by making the payment set out in Article 4.</p>
<p>Art. 8 – <u>Copertura Assicurativa</u></p>	<p>Art. 8 <u>Insurance coverage</u></p>

<p>Si dà atto che il Promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di 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 Chubb European Group Limited una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n ITCANQ18954.</p>	<p>It is hereby acknowledged that the Sponsor, in compliance with current legislation, has contracted a suitable civil liability insurance policy, to cover death and all temporary and/or permanent impairments of the health of the patient involved in the Trial or any other personal damage compensable and related to the civil liability of all subjects participating in the Trial. The Sponsor has entered into a Civil Liability Insurance Policy for clinical trials in Italy with no. ITCANQ18954 with the Insurance Company Chubb European Group Limited.</p>
<p>Art. 9 - <u>Decorrenza del contratto</u></p>	<p>Art. 9 - <u>Contracting period</u></p>
<p>Le parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro Sperimentale presso l'Azienda.</p>	<p>The Parties agree that this Agreement shall enter into effect on the date of the last signature hereto, and will remain in effect until closure of the Clinical Trial site at the Hospital.</p>
<p>Art. 10 - <u>Recesso - Interruzione anticipata</u></p>	<p>Art. 10 - <u>Withdrawal - Early termination</u></p>
<p>Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.</p>	<p>Each party to this Agreement reserves the right to withdraw from this Agreement at any time, with a 30-day prior written notice. This notice shall be sent by registered letter with acknowledgement of receipt and will become effective as of the time of receipt by the other Party.</p>
<p>Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente</p>	<p>Each Party to this Agreement also reserves the right to immediately terminate the Trial due to serious and</p>

<p>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.</p>	<p>documented infringements by the other Party and at any time there is a valid and documentable reason to believe that continuation of the Trial may represent an unacceptable risk for the patients involved. If so, the Investigator and/or the Hospital shall complete all the activities not yet completed, working to ensure maximum protection of the patient.</p>
<p>Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.</p>	<p>In the case of early interruption of the Trial, the Sponsor shall reimburse the Hospital for the expenses and fees actually accrued up to that time.</p>
<p>Art. 11 – <u>Registrazione e bolli</u></p>	<p>Art. 11 – <u>Registration and stamp duty</u></p>
<p>Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.</p>	<p>This document is subject to registration only if used. Stamp duty expenses are to be borne by the Sponsor.</p>
<p>Art. 12 – <u>Foro competente e normativa applicabile</u></p>	<p>Art. 12 – <u>Applicable law and jurisdiction</u></p>
<p>La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.</p>	<p>The laws of the Italian Republic apply to this Agreement.</p>
<p>Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale o facoltativo.</p>	<p>For any dispute resulting from the application and interpretation of this Agreement, the Court of Palermo shall have exclusive jurisdiction with explicit exclusion of any other Court, general or optional.</p>
<p>Art. 13 – <u>Modifiche ed integrazioni</u></p>	<p>Art. 13 – <u>Amendments and additions</u></p>

<p>Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.</p>	<p>Any change to this Agreement can be carried out, upon mutual consent by the Parties, only by drafting the appropriate written amendments. The Parties mutually concur that the Agreement has been discussed in all of its parts and that the provisions of articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code do not apply.</p>
<p>Art. 14 – <u>Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti</u></p>	<p>Art. 14 – <u>Anti-bribery, compliance with Laws and obligations of the Parties</u></p>
<p>Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.</p>	<p>The Sponsor and the Hospital agree that the provisions set forth in this Agreement neither constitute nor may constitute an incentive or payment for any intention - past, present or future – to prescribe, manage, recommend, buy, pay, reimburse, authorise, approve or provide any product or service sold or returned by the Sponsor.</p>
<p>L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.</p>	<p>The Hospital agrees that any support and/or payment from the Sponsor is and shall remain independent from any decision of the Hospital relating to the choice of medicinal products by doctors and/or pharmacists operating for and in the Hospital.</p>
<p>Le Parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico</p>	<p>The parties agree neither to pay nor to promise a payment and/or authorise payment, directly or indirectly, of any amount, or give or promise to give or authorise the donation of valuable items to any public official, doctor or person associated with a healthcare</p>

<p>ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corrruzione.</p>	<p>organisation, in order to obtain or retain a business activity or to secure an improper advantage for the Sponsor. The Hospital declares and ensures it will comply with applicable Italian anti-bribery regulations.</p>
<p>Art.15 Cessione, modifiche ed integrazioni</p>	<p>Art.15 Assignment, amendments and supplements</p>
<p>Il Promotore previa comunicazione, potrà liberamente cedere, in tutto o in parte, i propri diritti e le proprie obbligazioni rivenienti dalla presente Convenzione, oltre alla stessa posizione di Parte contraente della presente Convenzione, ad un soggetto terzo, a condizione che il cessionario si impegni ad attenersi alle condizioni ed agli obblighi della presente Convenzione.</p> <p>L'Azienda non potrà trasferire in capo a terzi diritti o obblighi rivenienti dalla presente Convenzione senza il preventivo consenso scritto del Promotore.</p> <p>Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.</p> <p>Le Parti si danno reciprocamente atto che la presente Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.</p> <p>Questa Convenzione viene redatta sia in lingua italiana sia in lingua inglese. In caso di controversie</p>	<p>The Sponsor by means of prior communication, may freely assign any or all of its rights and delegate any or all of its duties under this Agreement and the fact of it being contractual Party to this Agreement to any a third party provided that the assignee undertakes to comply with the conditions and the obligations arising from this Agreement.</p> <p>Hospital shall not assign any of the rights and duties arising from this Agreement to any third party without the prior written consent of the Sponsor.</p> <p>Any amendments to this Agreement may be made, by mutual agreement of the parties, only through the drafting of appropriate written amendments.</p> <p>The Parties mutually acknowledge that each part of the Agreement has been negotiated and that consequently the provisions pursuant to articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code do not apply.</p> <p>This Agreement is entered into in both english and italian versions. In the event of any conflict of the</p>

<p>sull'interpretazione delle clausole di questa Convenzione si considererà prevalente la versione italiana.</p>	<p>interpretation of the provisions of this Agreement, the Italian version shall prevail.</p>
<p>Letto, approvato e sottoscritto.</p>	<p>Read, approved and signed.</p>
<p>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.</p>	<p>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.</p>
<p>Il Legale Rappresentante Dott. Ferdinando Viganò Data: <u>29 NOV 2019</u> Firma: <u>Ferdinando Viganò</u></p>	<p>The Legal Representative Dr Ferdinando Viganò Date: <u>29 NOV 2019</u> Signature: <u>Ferdinando Viganò</u></p>
<p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"</p>	<p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"</p>
<p>Il Direttore Generale Dott. Carlo Picco Data: <u>Carlo Picco 12.12.19</u> Firma: <u>Carlo Picco</u></p>	<p>General Director Dr Carlo Picco Date: <u>Carlo Picco 12.12.19</u> Signature: <u>Carlo Picco</u></p>
<p>Per presa visione e approvazione</p>	<p>For review and acknowledgement</p>
<p>Lo sperimentatore Prof. Sergio Maria Siragusa Data: _____ Firma: <u>Sergio Maria Siragusa</u></p>	<p>The Investigator Prof. Sergio Maria Siragusa Date: _____ Signature: <u>Sergio Maria Siragusa</u></p>

M

ALLEGATO A**TERMINI DI PAGAMENTO**

Sponsor:	Amgen Inc.
N. Protocollo:	20150168
ID del Progetto PRA:	AMGAB959-ABP959

1. Arruolamento dei soggetti.

L'arruolamento per questo studio è competitivo. PRA prevede che l'Azienda Centro arruolerà fino a 4 soggetti, ma non rilascia alcuna garanzia circa tale numero. L'Azienda non dovrà reclutare o iscrivere ulteriori soggetti senza la previa approvazione scritta di PRA o del Promotore, e né PRA né il Promotore saranno responsabili degli indennizzi per soggetti non autorizzati in numero superiore a quello sopra specificato. PRA fornirà informazioni in merito allo stato di avanzamento del reclutamento e comunicherà ai centri il completamento del reclutamento.

2. Metodo di pagamento.

PRA corrisponderà i pagamenti in Euro, tramite bonifico bancario elettronico, in conformità con il Bilancio nell'Allegato B. PRA non corrisponderà ulteriori pagamenti all'Ente ai sensi del presente Contratto senza la preventiva approvazione scritta del Promotore. PRA non pagherà per procedure eseguite o trattamenti forniti in violazione del Protocollo eccetto se approvati per iscritto dal Promotore.

I farmaci comparativi saranno forniti dall'Azienda, dietro pagamento anticipato da parte del Promotore/CRO. Tale pagamento anticipato potrà essere effettuato, dietro specifica richiesta da parte dell'Azienda.

3. Tempi di pagamento.

PRA corrisponderà i pagamenti su base trimestrale, in conformità con il Budget nell'Allegato B. Tali pagamenti saranno versati entro 45 giorni dai criteri di accettazione definiti di

EXHIBIT A**PAYMENT TERMS**

Sponsor:	Amgen Inc.
Protocol No.:	20150168
PRA Project ID:	AMGAB959-ABP959

1. Subject Recruitment. Enrollment for this study is competitive. PRA anticipates that the Hospital will recruit up to 4 subjects, but makes no guarantees regarding this number. Institution shall not recruit or enroll additional subjects without the prior written approval of PRA or Sponsor, and neither PRA nor Sponsor will be liable for compensation for unauthorized subjects in excess of the number specified above. PRA will advise on recruitment progress and notify sites when recruitment is complete.

2. Payment Method. PRA will make payments in Euro by electronic bank transfer, in accordance with Exhibit B Budget as attached. PRA will not make any additional payments to Hospital pursuant to this Agreement without the prior written approval of Sponsor. Nor will PRA pay for any procedures performed or treatments given in violation of the Protocol unless approved in writing by Sponsor.

The comparators will be provided by Hospital and paid by the Sponsor / CRO through an advanced payment. Such advanced payment shall be performed, upon specific Site's request.

3. Payment Timing. PRA will make payments on a quarterly basis in accordance with Exhibit B Budget. These payments will be made within 45 days of the acceptance criteria outlined below

seguito nella sezione Pagamenti per le visite ai soggetti e altri pagamenti.

4. Pagamenti per le visite ai soggetti. PRA corrisponderà i pagamenti in base alle visite per soggetto i cui documenti di origine sono stati verificati dal monitor dello Studio, in conformità con il Budget incluso come Allegato B. PRA tratterà il 10% di ciascun pagamento per le visite ai soggetti fino al Pagamento finale, come definito di seguito. Queste costi saranno pagati dopo il ricevimento di una fattura valida come definito nella sezione 3 di cui sopra, Tempi di Pagamento.

5. Altri pagamenti. Tutti gli altri pagamenti richiedono una fattura valida e saranno corrisposti nei tempi concordati, come definito nella sezione 3 di cui sopra, dopo ricevimento da parte di PRA di una fattura valida, per gli importi specificati nel Budget nell'Allegato B, e in base ai seguenti criteri.

a) **Pagamenti delle spese di avvio.** Le spese di avvio saranno pagate in conformità con il Budget incluso come Allegato B, all'attivazione del centro e alla ricezione di un modulo PIC (Payment Information Checklist) completato per le informazioni di pagamento.

b) **Oneri del Comitato Etico** Se l'Azienda intende usare il Comitato Etico centrale designato per questo Studio, PRA sarà responsabile dell'incarico e degli oneri associati a quel fornitore di servizi. PRA rimborserà direttamente il Comitato Etico preposto per i costi sostenuti in base a fatture inviate a PRA dal Comitato Etico stesso. PRA non rimborserà l'Azienda per costi sostenuti per il Comitato Etico in relazione allo Studio.

c) **Mancati superamenti dello screening.** PRA i costi per casi di mancato superamento dello screening in base a alle tariffe per procedura effettuata per numero di soggetti randomizzati (1 fallimento

below under the headings of Subject Visit Payments and Other Payments.

4. Subject Visit Payments. PRA will make payments based on subject visits that source document was verified by Study Monitor, in accordance with Exhibit B Budget. PRA will withhold 10% of each subject visit payment until the Final Payment, as defined below. These fees will be paid based upon the receipt of a valid invoice as defined above in Section 3, Payment Timing.

5. Other Payments. All other payments, require a valid invoice and will be made within the agreed timing, as defined in section 3 above, upon receipt by PRA of a valid invoice, in the amounts specified in Exhibit B Budget, and according to the following criteria:

a) **Start-Up Payments.** Start-Up fees will be paid in accordance with Exhibit B Budget upon site activation and the receipt of a completed PIC (Payment Information Checklist) form.

b) **Ethics Committee Fees.** If the Hospital will be using the Ethics Committee designated for this Study, PRA will be responsible for the Task Order and fees associated with this service provider. PRA will reimburse the relevant Ethics Committee for fees in accordance with an invoice issued to PRA by the Ethics Committee. PRA will not reimburse Hospital for Ethics Committee fees incurred in connection with the Study.

c) **Screen Failures.** PRA will pay for subjects who fail screening based on a per-procedure fee per number of subjects randomized (1 screen failure for every 4 enrolled patients, but no more than 2 Screen Failure per Site).

allo screening per ogni 4 pazienti arruolati, ma non più di 2 fallimenti allo screening per Centro). L'Azienda deve documentare tutte le procedure di Screening completate prima del mancato superamento dello Screening e deve assicurarsi che il soggetto abbia firmato un modulo di consenso informato. PRA non sosterrà i costi di eventuali procedure condotte dopo il mancato superamento dello screening del soggetto.

- d) **Rimborso Spese Viaggio Paziente.** PRA rimborserà all'Azienda le spese effettive di viaggio per soggetto per visita ricevute in conformità al Budget e al modulo di consenso informato del soggetto in Studio.

6. **Fatturazione.** Tutte le fatture devono contenere il titolo e il numero di Protocollo, un dettagliato riepilogo dei pagamenti da corrispondere e la documentazione di sostegno (se disponibile) ed essere intestate a:

Nome ufficio PRA:	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
Indirizzo postale PRA:	Via Vittor Pisani 14, 20124 Milano, Italia
Att.:	ATTN: Accounts Payable/ Investigator Payments Group Protocol: 20150168 Codice Fiscale: 03977990963 P.IVA: 03977990963 Codice destinatario: T9K4ZHO
E-mail PRA:	investigatorinvoices@prahs.com

*L'invio di fatture che non riportano le informazioni sopra indicate potrebbe causare ritardi nei pagamenti

Tutte le fatture dovranno essere ricevute da PRA entro quarantacinque (45) giorni dalla data in cui sono state sostenute le spese in questione, o dalla data del blocco della

The Hospital must document all screening procedures completed prior to screen failure and must ensure that the subject has signed an informed consent form. PRA will not pay for any procedures carried out after the subject has failed screening.

- d) **Subject Travel Reimbursement.** PRA will reimburse the Hospital for actual receipted subject travel expenses per subject visit in accordance with the Budget and the study subject informed consent form.

6. **Invoicing.** All invoices must contain the Protocol title and number, a detailed summary of the payment to be made, supporting documents (if any), and be addressed to the following:

PRA office:	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
PRA Mailing address:	Via Vittor Pisani 14, 20124 Milano, Italia
Attn.:	ATTN: Accounts Payable/ Investigator Payments Group Protocol: 20150168 Fiscal Code: 03977990963 VAT Number: 03977990963 Recipient code: T9K4ZHO
PRA E-mail:	investigatorinvoices@prahs.com

*Invoices missing any of the above information may result in delayed payment.

All invoices should be received by PRA within forty-five (45) days following the incurrence of the applicable expense or database lock, whichever is earlier. Hospital understands

banca dati, a seconda di quale sia la data anteriore. L'Azienda comprende che una volta che PRA ha terminato la riconciliazione e chiuso lo Studio internamente, PRA si riserva il diritto di non accettare più fatture.

7. **Pagamento finale.** PRA eseguirà una riconciliazione dei conti dell'Azienda prima di emettere un pagamento finale al Centro che terrà conto di tutti i pagamenti precedenti dello Studio, i pagamenti rimanenti dovuti e, ove applicabile, comprenderà l'importo trattenuto dai pagamenti per le visite ai soggetti e l'equo valore di mercato delle attrezzature eventualmente fornite ai sensi del presente Contratto e acquistate dall'Azienda. La riconciliazione culminerà in un pagamento finale dovuto all'Azienda ("Pagamento finale") o in una richiesta di rimborso dovuto a PRA ("Rimborso").

8. **Imposte.** I pagamenti indicati nel Bilancio in Allegato B non includono imposte di alcun tipo. Se l'Azienda è in possesso di un numero di partita IVA e se l'IVA o altra imposta applicabile è richiesta per legge dal Paese dell'Azienda, questa dovrà essere aggiunta e indicata in fattura secondo l'aliquota IVA locale vigente. L'Azienda riconosce e conviene che essa sarà esclusivamente responsabile del pagamento dell'importo appropriato per qualsiasi taxa federale, statale e locale applicabile in relazione a tutti i pagamenti corrisposti ai sensi del presente Contratto e PRA sarà sollevata da qualsiasi responsabilità in merito alle ritenute o al pagamento di dette imposte per conto dell'Azienda.

9. **Contestazioni sui pagamenti.** L'Azienda avranno trenta (30) giorni dalla ricezione del pagamento finale per eventuali contestazioni dovute a discrepanze nei pagamenti.

once PRA has reconciled and closed Study internally that PRA reserves the right to no longer accept invoices.

7. **Final Payment.** PRA will perform a reconciliation of the Hospital's payments before issuing a final payment to the Hospital to account for all previous Study payments, remaining payments due and if applicable this shall include the withholding from Subject Visit Payments and the fair market value of any equipment provided under this Agreement which the Hospital purchases. The reconciliation will result in either a final payment due to the Hospital ("Final Payment") or a request for reimbursement due to PRA ("Reimbursement").

8. **Taxes.** Payments shown in the Exhibit B Budget do not include tax of any type. If the Hospital is VAT registered, and if VAT or other applicable taxes are required under the Hospital's country law, the applicable tax should be added and shown on the invoice at the local applicable VAT rate. The Hospital acknowledge and agree that Hospital shall be solely responsible for paying the appropriate amount of any applicable federal, state, and local taxes with respect to all payments made pursuant to this Agreement, and PRA shall have no responsibility whatsoever for withholding or paying any such taxes on behalf of the Hospital.

9. **Payment Dispute.** Hospital will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies.

ALLEGATO B BUDGET/EXHIBIT B BUDGET

Amgen, Inc.					
20150168					
AMGABP959-ABP959					
Protocol Version 2.0 dated 17Sept2018					
Investigator	Prof. Sergio Maria Siragusa				
Study Center	A.O.U. Policlinico Paolo Giaccone				
Country	Italy				
Currency	EUR				
Overhead	0%				

Terms Defined

Per Patient Budget – The Items in the Budget include all fees payable and will be paid in accordance with the Payment Terms attached to the Agreement.

Section 1. Administrative Costs: costs incurred regardless of patient enrollment or activity

Section 2. Cost Per Visit: costs incurred due to patient activity while participating in the Study and in accordance with the Protocol.

Section 3. Direct Cost: costs incurred due to patient activity and in accordance with the Protocol but are not paid with the Cost Per Visit or by a third party payor.

1. Administrative Costs

	Unit Cost	Unit Type	Total Cost
Initial Administrative Cost			
Startup Fee	1,700	one time, fee at Initial Payment	
Pharmacy Start up Fee	504	one time fee at Initial Payment	
Initial Administrative Cost Sub Total			2,204
Ad Hoc Administrative Costs			
Document Storage	428	one time fee at Final Payment	
		Estimated Total Administrative Costs:	2,632

*Item will be paid upon receipt of actual invoice without increase for administrative and/or overhead fees.

2. Costs Per Visit						
	<u>Unit Cost</u>	<u>Unit Type</u>	<u>Overhead</u>	<u>SubTotal</u>	<u>Expected Number of Instances</u>	<u>Total Cost</u>
Screening	829	each	0	829	1	829
Treatment Period						
Baseline, Week 1	672	each	0	672	1	672
Visit 2, Week 3	672	each	0	672	1	672
Visit 3, Week 5	598	each	0	598	1	598
Visit 4, Week 7	672	each	0	672	1	672
Visit 5, Week 9	598	each	0	598	1	598
Visit 6, Week 11	598	each	0	598	1	598
Visit 7, Week 13	697	each	0	697	1	697
Visit 7a, Week 14	114	each	0	114	1	114
Visit 8, Week 15	647	each	0	647	1	647
Visit 9, Week 17	623	each	0	623	1	623
Visit 10, Week 19	672	each	0	672	1	672
Visit 11, Week 21	598	each	0	598	1	598
Visit 12, Week 23	598	each	0	598	1	598
Visit 13, Week 25	672	each	0	672	1	672
Visit 14, Week 27	704	each	0	704	1	704
Visit 15, Week 29	598	each	0	598	1	598
Visit 16, Week 31	598	each	0	598	1	598
Visit 17, Week 33	672	each	0	672	1	672
Visit 18, Week 35	598	each	0	598	1	598
Visit 19, Week 37	598	each	0	598	1	598
Visit 20, Week 39	672	each	0	672	1	672
Visit 21, Week 41	598	each	0	598	1	598
Visit 22, Week 43	598	each	0	598	1	598
Visit 23, Week 45	672	each	0	672	1	672
Visit 24, Week 47	598	each	0	598	1	598
Visit 25, Week 49	598	each	0	598	1	598
Visit 26, Week 51	672	each	0	672	1	672
Visit 27, Week 53 (Period 2 Week 53 to Week 79)	704	each	0	704	1	704
Visit 28, Week 55	672	each	0	672	1	672
Visit 29, Week 57	558	each	0	558	1	558
Visit 30, Week 59	672	each	0	672	1	672
Visit 31, Week 61	558	each	0	558	1	558
Visit 32, Week 63	558	each	0	558	1	558
Visit 33, Week 65	672	each	0	672	1	672
Visit 34, Week 67	558	each	0	558	1	558
Visit 35, Week 69	558	each	0	558	1	558
Visit 36, Week 71	672	each	0	672	1	672
Visit 37, Week 73	558	each	0	558	1	558
Visit 38, Week 75	558	each	0	558	1	558
Visit 39, Week 77	672	each	0	672	1	672
Visit 40, Week 79, EOS	616	each	0	616	1	616

Conditional Visits					
Re-Screening (2 limit total in addition to screening)					
Informed Consent Process	60	each	0	60	N/A
History, Physical, and Vitals	65	each	0	65	N/A
Concomitant Medication	14	each	0	14	N/A
Adverse Events	16	each	0	16	N/A
Serum Chemistry	35	each	0	35	N/A
Hematology	12	each	0	12	N/A
Hemoglobinuria	16	each	0	16	N/A
Pregnancy	Invoice	each			N/A
Non-Procedures	317	each	0	317	N/A
Estimated Total:					26,022

3. Direct Costs					
	Unit Cost	Unit Type	Overhead	SubTotal	Total Cost
Screen Failure (subjects may be screened up to 3 times)					
	Per Completed Procedure				
Informed Consent Process	60	each	0	60	60
History, Physical, and Vitals	65	each	0	65	65
Concomitant Medication	14	each	0	14	14
Adverse Events	16	each	0	16	16
Serum Chemistry	35	each	0	35	35
Hematology	12	each	0	12	12
Hemoglobinuria	16	each	0	16	16
Pregnancy	Invoice	each			
Non-Procedures	317	each	0	317	317
Conditional Procedures					
Serum Pregnancy Test, Quantitative	17	each	0	17	17
Urine Pregnancy Test, Qualitative	12	each	0	12	12
Liver Doppler Ultrasound	231	each	0	231	231
C-Reactive Protein	15	each	0	15	15
IV Bags	Invoice	invoiced	N/A	Invoice	Invoice
Premedications	Invoice	invoiced	N/A	Invoice	Invoice
Meal Vouchers	Invoice	invoiced	N/A	Invoice	Invoice
Parking Vouchers	Invoice	invoiced	N/A	Invoice	Invoice

* Item will be paid upon receipt of actual invoice without increase for administrative and/or overhead fees

* There will be 1 paid screen failure for every 4 enrolled patients with a cap of 2 paid failure per site.