

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



Deliberazione n. **1045**

del. **25-11-2015**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O di Reumatologia e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy srl per lo svolgimento di uno studio sperimentale dal titolo: "Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di fase 3 per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di due dosi di Anifrolumab in soggetti adulti con lupus eritematoso sistemico attivo" - C.E. 2014 - 004633 - 96 - protocollo D3461C00005 -da svolgersi presso l'U.O. di Reumatologia e sotto la responsabilità del Prof. G. Triolo -

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

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

Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

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

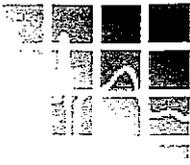
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Roberto Colletti

e del Direttore Sanitario Dott. Luigi Aprea

Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante

Gabriella Donzell



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



Delibera n. 1045 del 25-11-2015

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e s.m.i. con la quale si è proceduto all'istituzione del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente "attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il parere favorevole rilasciato dal Comitato Etico Palermo 1 nella seduta del 14.10.15 relativamente allo svolgimento dello studio dal titolo: Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di fase 3 per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di due dosi di Anifrolumab in soggetti adulti con lupus eritematoso sistemico attivo" - C.E. 2014 - 004633 - 96 - da svolgersi presso l'U.O. di Reumatologia e sotto la responsabilità del Prof. G. Triolo -

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 di Reumatologia e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy srl per lo svolgimento di uno studio sperimentale dal titolo: "Studio multicentrico



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



randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di fase 3 per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di due dosi di Anifrolumab in soggetti adulti con lupus eritematoso sistemico attivo" - C.E. 2014 - 004633 - 96 - protocollo D3461C00005 -

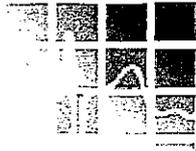
Il Prof. G. Triolo dichiara di voler accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor, in attesa di determinazioni future.

Eventuali variazioni sulla modalità di ripartizione dei proventi da parte dello sperimentatore potranno essere effettuate previa autorizzazione della Direzione Strategica;

Di prendere atto che dal compenso erogato dalla Società Farmaceutica verranno decurtate eventuali spese derivanti per l'esecuzione di indagini strumentali ed esami di laboratorio, quantificati dai Responsabili delle UU.OO. coinvolte nell'esecuzione dello studio.

Lo Sperimentatore Principale avrà cura di quantificare e contestualmente comunicare all'Area Gestione Economico-Finanziaria l'importo totale delle prestazioni effettuate ai fini, della sperimentazione.

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante
Graziella Dauri

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>25-11-2015</u> e fino al <u>22-12-2015</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi </p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi </p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

CONVENZIONE TRA L'AZIENDA
OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" e
PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES
ITALY S.r.l.

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ
PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
CLINICA "Studio multicentrico, randomizzato, in
doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3,
per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di
due dosi di Anifrolumab in soggetti adulti con
lupus eritematoso sistemico attivo" Prot. n.
D3461C00005, PRESSO L'U.O. DI
REUMATOLOGIA

Premesso

- che con istanza in data 22 giugno 2015,
Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.,
con sede legale in Via Borgogna 8 - 20122
Milano, Italia, Partita IVA n. 03977990963, ha
richiesto la pertinente autorizzazione ad
effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3
"Studio multicentrico, randomizzato, in doppio
cieco, controllato con placebo, di fase 3, per la
valutazione dell'efficacia e della sicurezza di
due dosi di Anifrolumab in soggetti adulti con
lupus eritematoso sistemico attivo" Prot. n.
D3461C00005, Codice EudraCT 2014-004633-96
(di seguito la "Sperimentazione");
- 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 giugno 2003 e alle altre norme
vigenti in materia, nella seduta del 14 ottobre
2015 con verbale n. 9/2015;
- che la Sperimentazione potrà essere avviata
solo qualora l'autorità competente non abbia
comunicato, entro i termini di legge, obiezioni
motivate;

AGREEMENT BETWEEN THE AZIENDA
OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" ["PAOLO
GIACCONE" POLYCLINIC UNIVERSITY
HOSPITAL] AND PHARMACEUTICAL
RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l.

ON THE TERMS AND CONDITIONS FOR THE
CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL "A
Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-
controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy
and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult
Subjects with Active Systemic Lupus
Erythematosus", Prot. no. D3461C00005, AT THE
RHEUMATOLOGY UNIT

Whereas

- in an application dated 22nd June 2015,
Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.,
located at with registered address at Via
Borgogna 8 - 20122 Milan, Italy, VAT number
03977990963, requested the relevant
authorization to conduct the Phase 3 Clinical
Trial "A Multicentre, Randomised, Double-blind,
Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the
Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab
in Adult Subjects with Active Systemic Lupus
Erythematosus", Prot. no. D3461C00005,
EudraCT code 2014-004633-96 (hereinafter the
"Trial");
- the competent ethics committee Palermo 1 has
issued a favorable opinion for the issuance of the
authorization, in accordance with D.lgs
[Legislative Decree] no. 211 of 24 JUN 2003 and
other applicable regulations in the field, at the
meeting of 14th October 2015 with minutes no.
9/2015;
- the Trial can only be started up if the competent
authority has not raised reasoned objections
within the legal time limits;

– che la sperimentazione clinica sui pazienti nell’ambito di tutte le strutture dell’Azienda 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

L’Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone” (di seguito per brevità “Azienda”) con sede in Palermo, Via del Vespro 129, 90127, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Direttore Generale Dr. Renato Li Donni

E

Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., di seguito per brevità “CRO” o “PRA”, con sede legale in Via Borgogna 8 – 20122 Milano, Italia, Partita IVA n. 03977990963, rappresentata legalmente da Ferdinando Viganò.

ASTRAZENECA AB, con sede a SE-151 85 Södertälje, Svezia (lo “Sponsor” o il “Promotore”) assumerà il ruolo di sponsor per quanto riguarda la Sperimentazione identificata di seguito e ha dato mandato a PRA (con un contratto scritto separato) di agire come organizzazione di ricerca a contratto per la gestione della Sperimentazione a suo nome.

– the clinical trial involving patients within all areas of the Hospital facilities can only be conducted in full respect of human dignity and fundamental rights as set out within the “Helsinki Treaty” [sic: Declaration of Helsinki] and any subsequent amendments, the guidelines of “Good Clinical Practice” (GCP) issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in line with the Guidelines issued by these same organizations), in implementation of what is also set out by the Council of Europe Convention for the protection of human rights and the protection of human dignity in the application of biology and medicine executed in Oviedo on 04 APR 1997 and, finally, as per the contents of the Italian medical code of conduct for health professions and the applicable Regulations in the field.

BETWEEN

The Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone” (hereinafter abbreviated as “Hospital”) with registered office at Palermo, Via del Vespro 129, 90127, with Tax ID Code and VAT no. 05841790826, represented by General Manager, Dr. Renato Li Donni

AND

Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., hereinafter shortly referred to as the “CRO” or “PRA”, with registered office at Via Borgogna 8 – 20122 Milan, Italy VAT n. 03977990963, represented by Legal Representative Ferdinando Viganò.

ASTRAZENECA AB, located at SE-151 85 Södertälje, Sweden (the “Sponsor”) will assume the role of sponsor with respect to the Trial identified below and has retained PRA (under a separate written agreement) to serve as the Sponsor’s contract research organization to manage the Trial on its behalf.

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

L'Azienda nomina quale responsabile della sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il prof. Giovanni Triolo, in servizio presso l'U.O. di Reumatologia, in qualità di sperimentatore principale. Il referente tecnico scientifico della sperimentazione per conto del Promotore sarà la Dott.ssa Roberta Weiss, Medical Science Director, 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 accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'U.O. di Reumatologia, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la l'U.O. di Reumatologia, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

Lo Sperimentatore consegnerà le CRF a PRA entro quattordici (14) giorni dalla revisione dello Sperimentatore o in conformità alle istruzioni scritte e ragionevoli della PRA, a seconda del caso. Lo Sperimentatore dovrà essere disponibile, in ore ragionevoli e durante l'orario di lavoro normale, ad incontrare i monitor della Sperimentazione e a rispondere alle domande riguardanti la conduzione della Sperimentazione. Qualora la PRA debba usare o accedere i sistemi informatici dell'Azienda, lo effettuerà in conformità alle istruzioni dell'Azienda e utilizzerà le informazioni

IT IS HEREBY AGREED AND STIPULATED

Art. 1
Recitals

The recitals and any annexes constitute an integral part of this agreement.

Art. 2
Trial contact persons

The Hospital appoints as the trial manager referenced in the introduction, subject to formal acceptance, Prof. Giovanni Triolo, in service at Rheumatology Unit, in the capacity of principal investigator. The technical and scientific contact person for the trial on behalf of the Sponsor will be Dr. Roberta Weiss, Medical Science Director, who may appoint a project manager and establish contact with the healthcare professionals appointed to plan and conduct the Trial, in accordance with the laws cited in the recitals.

The Hospital accepts the monitoring visits that will be performed at the Rheumatology Unit, by the staff of the sponsor or a third-party company designated by the sponsor for the purposes of verifying the correct progress of the trial.

The Hospital accepts any audit visits that will be performed at the Rheumatology Unit, by the staff of the sponsor or a third-party company designated by the sponsor for the purposes of verifying the correct progress of the trial.

The Investigator will deliver CRFs to PRA within fourteen (14) days of Investigator's review or in accordance with PRA's reasonable written instructions, as the case may be. The Investigator shall be available at reasonable times during normal business hours to meet with Study monitors and answer questions regarding the conduct of the Study. If PRA must use or access the Site's computer systems, it will do so in accordance with the Site's instructions and will only use acquired information for the purpose of the Study and in accordance with applicable laws.

acquisite solamente per le finalità della Sperimentazione e in conformità alle leggi applicabili.

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 3 pazienti entro aprile 2017 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 450 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

Art. 3

Start of trial and number of patients

The trial will start after all necessary authorizations pursuant to current law and internal regulations have been obtained.

Approximately 3 patients will be enrolled at the Hospital's trial site by April 2017. The overall maximum number of patients, among all sites, participating worldwide, will be 450.

As this is a multicentre trial with competitive enrolment, the number of patients per site may vary (decrease or increase) depending on the enrolment capacity of each site.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Hospital trial site must be agreed upon in advance between the investigator and the sponsor. The investigator is responsible for notifying the ethics committee of the increase. It remains understood that an increase in subjects according to the above-mentioned conditions does not require the formalization of a supplement to this agreement; the financial conditions per patient agreed therein shall apply to all additional patients.

The Sponsor shall promptly notify the investigator in writing of the date that enrolment is closed, either because the total number of patients required internationally has been reached or because the required deadlines have lapsed, and the investigator will thus be required to conduct the trial only on the patients already enrolled at the date of said notice.

The Sponsor shall have no liability and shall pay no compensation for patients enrolled by the investigator, of his/her own initiative, beyond the maximum number agreed or at a date following the notice of enrolment termination.

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 (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, Anifrolumab (MEDI-546), 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

Article 4

Obligations of the parties

4.1 The Sponsor undertakes:

a) to provide to the Hospital, under its own responsibility and at its own expense, via the pharmacy (pursuant to Article 20, para. 2, D.Lgs. no. 211/03, as amended) the investigational medical products (IMP and PeIMP as provided in the protocol and in accordance with the definition of the DM [Ministerial Decree] of 21 DEC 2007, i.e. . Anifrolumab (MEDI-546), in the quantities and according to the methods required for the conduct of the trial, packaged and labeled as described in the protocol and the applicable legislation. The drugs must be accompanied by a regular transport document bearing a description of the products, quantities, preparation batch, expiry date, trial protocol reference, the destination department and the name of the trial manager. The pharmacy of the hospital will ensure proper storage of the investigational product, adopting all necessary measures, until it is handed over to the principal investigator, who upon receiving it will be the consignee. The consignee will keep an appropriate registry of all incoming and outgoing drugs, which will be kept constantly updated.

The Hospital will use the investigational products supplied by the sponsor solely and exclusively for the purposes of the trial, also undertaking to return any leftover amounts to the sponsor at the end of the trial itself, with the cost of this being charged to the sponsor. The Hospital pharmacy will ensure proper storage of the investigational products, adopting all necessary measures.

The Sponsor shall also arrange to pick up unused or partially used investigational drugs, or those that expire during the conduct of the trial.

To conduct the trial, the Sponsor undertakes to provide the case report forms (if in hard copy) free of charge, as well as any other material required for

cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

b) PRA corrisponderà all'Azienda quanto segue:

- Oneri fissi per spese di carattere generale: nella misura prevista dal regolamento vigente presso l'Azienda, adottato con provvedimento n. 279 del 24.03.2015 e successive modifiche e corrispondente a € 10% del budget complessivo previsto per l'arruolamento dei pazienti.

- 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/da PRA, 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 terapia, etc.) a paziente completato e valutabile sarà di € 12.759 + IVA se dovuta.

PRA pagherà all'Azienda secondo i Termini di Pagamento qui inclusi come Allegato A ("Termini di Pagamento") e il Budget qui incluso come Allegato B ("Budget"), al ricevimento delle fatture ed altra documentazione appropriata come specificato di seguito. I compensi dovuti qui di seguito sono pagamenti di somme trasferite dal Promotore, che saranno inviati dopo che la PRA li avrà ricevuti a sua volta dal Promotore. La PRA effettuerà sforzi ragionevoli per garantire il ricevimento tempestivo dei pagamenti in trasferimento dal Promotore.

- 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

the trial or otherwise required for its conduct.

b)PRA shall pay the Hospital the following amounts:

- Fixed charges for general expenses: to the extent established by current regulations at the hospital, adopted with the provision no. 279 of 24.03.2015 as amended and corresponding to 10% of the total budget, foreseen for the patients enrolment.

- To cover the costs arising from and/or generated by the trial, for each eligible and evaluable patient who is included and treated according to the Protocol and for whom the related CRF ("Case Report Form") will be delivered, that is completed and considered valid by the Sponsor/by PRA, the amounts indicated below, based on the activities carried out (amounts in euros, excluding VAT). Maximum remuneration (or assumed based on the number of therapy cycles, etc.) per completed and evaluable patient will be € 12.759 + VAT if applicable.

PRA will pay the Hospital according to the Payment Terms attached hereto as Exhibit A ("Payment Terms") and the Budget attached hereto as Exhibit B ("Budget"), upon receipt of invoices and other appropriate documentation as specified therein. Payments due hereunder are pass-through payments from Sponsor that will be sent after such payments are received by PRA from Sponsor. PRA shall exercise reasonable efforts to ensure timely receipt of pass-through payments from Sponsor.

- The Sponsor will also reimburse the Hospital for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not scheduled in the protocol or subsequent amendments thereto and not already covered by the fees listed above, if such activities become essential due to a change in a patient's clinical condition caused by the trial. This reimbursement will only be made on the condition

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 dal promotore da inviare ai seguenti indirizzi:

- Segreteria amministrativa comitato etico.
Via del Vespro 127
90127 Palermo, Italia

Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
IBAN: IT86P010050460000000218030
BIC SWIFT: BNLITRR

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, la seguente apparecchiatura, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominata "Apparecchiatura"):

n. 1 apparecchiatura ECG Mortara ELI-150 del valore di 2.750,00\$
n. 1 ePRO device HP ElitePad 1000 G2 Rugged Tablet, Model: G4S85UT#ABA, del valore di 708\$.
n.1 centrifuga Eppendorf 5702R con A-4-38 rotor

that these activities and the associated costs as per the hospital's fee schedule were communicated promptly and were justified and documented in writing to the sponsor (while maintaining the patient's anonymity).

There will be no payment, with the exception of the payment for expenses, for breach of the inclusion criteria and for improper or incomplete observance of the protocol.

The amounts set forth in this Article will be paid to the Hospital upon issuance of a correct invoice by the Hospital based on the cost summary submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:

- Ethics committee administrative office.
Via del Vespro 127
90127 Palermo, Italy

The Sponsor undertakes to settle the invoice issued by the Hospital within 60 days, via a bank transfer to the following bank account:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo
IBAN: IT86P010050460000000218030
BIC SWIFT: BNLITRR

c) In addition to the above, for the entire duration of the trial at the trial site, the sponsor shall grant to the Hospital on a free loan for use, which accordingly receives and accepts, in accordance with Articles 1803 et seq. of the Civil Code applicable to the parties, the following equipment, in perfect condition for use and operation and compliant with the applicable safety regulations in force (hereinafter referred to as "Equipment"):

n. 1 ECG Machine Mortara ELI-150 with a value of 2.750,00\$
n. 1 ePRO device HP ElitePad 1000 G2 Rugged Tablet, Model: G4S85UT#ABA, with a value of 708\$.
n.1 Centrifuge Eppendorf 5702R with A-4-38 rotor with a value of \$4.974.

del valore di \$4.974.

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.

Il Promotore o il suo designato 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. 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 o il suo designato 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 o il suo designato procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga 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

If stipulated by the Hospital's regulations, the inclusion of the Equipment shall be conditional on the execution of a special decision to be issued simultaneously with the decision related to the trial or included in the same decision.

The Hospital, and through the Hospital, the trial site, undertakes to safeguard the Equipment according to the reasonable and prudent man principles, and to use it, under the responsibility of the investigator and through his/her technically qualified staff, expressly and exclusively for the purposes of the trial, appropriately and in accordance with the normal intended use of the said Equipment.

The Sponsor or its designee shall, at no charge to the Hospital, arrange for the transport, installation, and pick-up of the Equipment and shall provide the Hospital free of charge with the consumables necessary to operate the Equipment. The Sponsor states under its own responsibility that the inclusion of the equipment does not obligate the hospital to purchase consumables in conditions of exclusivity.

According to what is established in the technical manual of the Equipment, the Sponsor or its designee shall, at its own cost and under its own responsibility, in collaboration with the investigator, carry out all technical interventions necessary to ensure the smooth operation of the Equipment, such as quality controls, calibrations, and periodic safety checks. In the case of a malfunction or fault in the Equipment, communicated by the investigator in due time, the Sponsor or its designee shall, directly or by means of specialist staff, carry out corrective maintenance or repairs or replace with similar equipment.

The Hospital cannot assign the Equipment to third parties, free of charge or for consideration, even on a temporary basis. The Hospital also undertakes to

inoltre a mantenere libera da ogni vincolo o gravame l'Apparecchiatura concessa in comodato. Il Promotore o il suo designato si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'Apparecchiatura, qualora la stessa sia utilizzata dall'azienda, e per essa dal centro sperimentale, in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.

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 grave, impegnandosi pertanto a tenere il promotore sollevato e indenne al riguardo.

Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa 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 o il suo designato provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'Azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Azienda (o del centro sperimentale), 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 o il suo designato richiederà la restituzione dell'apparecchiatura previa comunicazione allo sperimentatore con preavviso

ensure that the equipment being granted on a free loan for use is free of any liens or encumbrances.

The Sponsor or its designee reserves the right to collect the Equipment early, if the Equipment is being used by the hospital - and through the Hospital, by the trial site - improperly or with unsuitable consumables.

The Hospital, constituted as the custodian for the Equipment shall hereinafter assume responsibility for any potential damage that could be caused to people or items that are its own property or that of third parties, and which result from the inappropriate or incorrect use of the Equipment or due to fraud or gross negligence, therefore holding them harmless in this regard.

Any damage derived from manufacturing defects shall be covered by the manufacturer's warranty and/or the Sponsor's insurance policy. It is nevertheless understood that only direct damage, duly documented, shall be compensated.

In the event of theft or loss of the Equipment, the Hospital shall, within 2 business days of the event, submit a formal report to the competent public authority and inform the sponsor of the event in the same period. In all other cases of loss, damage or destruction, the Hospital shall notify the Sponsor thereof within 5 (five) business days of the event. Any fraudulent or unauthorized use must be reported immediately.

In the case of irreparable damage or theft of the Equipment, the Sponsor or its designee shall replace the Equipment, at no additional cost to the Hospital, unless this is the result of fraud or gross negligence by the Hospital (or the trial site), in which case the Hospital shall assume full liability.

At the end of the trial, or earlier if the necessary conditions are met, the sponsor or its designee shall request the return of the equipment following notification to the investigator 15 days in advance by registered letter with acknowledgement of receipt or

<p>di 15 giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 giorni dalla data della visita di chiusura del centro sperimentale.</p> <p>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, spesa non imputabile all'Azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.</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>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>4.3 Lo sperimentatore e il team dello studio potranno essere invitati a presenziare e partecipare alle riunioni dello studio. Qualora lo sperimentatore e il team dello studio partecipino a una riunione dello studio, le Parti convengono che non vi sarà alcun compenso aggiuntivo per la presenza o partecipazione dello sperimentatore o del team dello studio tale riunione. Qualora allo sperimentatore o al team dello studio sia richiesto di svolgere servizi aggiuntivi al di là di quelle necessarie per la conduzione dello studio, i termini e gli obblighi di tali servizi saranno soggetti ad accordo separato.</p> <p>4.4 Il Protocollo, il/i Farmaco/i dello Studio (compreso la Documentazione dello Studio e la</p>	<p>in any case within 15 days of the date of the trial site close-out visit.</p> <p>The Hospital must return the Equipment in the same condition in which it was found on delivery, except for normal wear and tear due to use or loss due to unforeseen events or force majeure, the costs of which are not attributable to the Hospital as long as the event is notified as stipulated above.</p> <p>4.2 The Hospital and the investigator agree to comply with all the instructions, guidelines and recommendations specified in the ethics committee opinion. In addition, the investigator will keep the sponsor and the ethics committee informed of the progress of the trial and will be responsible for notifying them of any serious adverse events or side effects directly or indirectly connected to the administration of the drug that occur during the trial.</p> <p>Documentation relating to the trial that remains in the hospital's possession must be retained for at least the period required by current regulations. (or for a longer period if expressly requested by the sponsor). The sponsor is responsible for notifying the hospital of the end date for such retention obligation.</p> <p>4.3 Investigator and/or study team may be invited to attend and participate in meetings relating to the trial. The Parties agree that there will be no additional compensation for attendance or participation at such meetings by the investigator or any study team. If the investigator and/or study team are required to perform any additional tasks, over and above those required for the conduct of the trial, the terms and obligations for the provision of such services shall be subject to a separate agreement.</p> <p>4.4 The Protocol, Study Drug(s) (including Study Documentation and Intellectual Property as</p>
---	---

Proprietà Intellettuale come definite nell' Articolo 7), CRF e tutte le informazioni, i dati, i report o i documenti di ogni genere resi noti al o generati dall'Azienda, dallo sperimentatore o da un membro del team di partecipanti allo studio concernenti tutte le fasi del lavoro eseguito secondo la convenzione (salvo la documentazione medica del soggetto) o che in qualsiasi modo si riferiscono alla sperimentazione ("**Informazioni Riservate**") che appartengono al promotore in conformità all'Articolo 7 di cui sotto non saranno divulgate dall'Azienda a terzi per altri scopi se non quelli previsti dall'esecuzione della sperimentazione senza il preventivo consenso scritto del Promotore, per un periodo di dieci (10) anni dopo la conclusione della validità della Convenzione. Tuttavia gli obblighi di riservatezza non saranno applicati alle Informazioni Riservate che seguono:

- (a) Quelle che sono o diventano, senza alcuna responsabilità dell'Azienda, di dominio pubblico;
- (b) Quelle che l'Azienda può dimostrare che erano legalmente in possesso della stessa alla data della divulgazione all'Azienda e non soggette a precedente obbligo di riservatezza;
- (c) Quelle acquisite da parte dell'Azienda da terzi senza restrizioni alla divulgazione;
- (d) Quelle che l'Azienda ha sviluppato indipendentemente dalle informazioni riservate ricevute, comprovate da opportune documentazioni scritte.

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

defined in Clause 7), CRFs, and any and all information, data, reports or documents, disclosed to or generated by the Hospital, investigator or any study team members regarding the work performed under this Agreement (other than subject medical records) or which otherwise relates to this Study ("**Confidential Information**") belong to sponsor in accordance with clause 7 below and shall not be disclosed by the hospital, investigator or any study team members to any third party or be used for any purpose other than the performance of the trial without the prior written consent of Sponsor, during a period of ten (10) years after the termination of the performance of the agreement. The above obligations of confidentiality shall not apply to the extent Confidential Information:

- (a) is or becomes, through no fault of the Hospital, part of the public knowledge;
- (b) the hospital can demonstrate was already lawfully in the Hospital's possession on the date of disclosure to the Hospital and not subject to prior confidentiality obligations;
- (c) is acquired by the Hospital from any third party without restrictions on disclosure; or
- (d) is developed by the Hospital independently, without the use or benefit of Confidential Information, and as evidenced by competent written records.

Article 5

Responsibility for the processing of patients' personal data

Pursuant to and for all purposes of D.lgs no. 196/2003, "Personal Data Protection Code", and the Resolution of the Garante [Italian Data Protection Authority (no. 52 of 24 JUL 2008), the Hospital and the Sponsor are, each within the scope of their own responsibility, independent controllers of the data processing operations related to the conduct of the trial under this agreement.

The data supervisor for the data in relation to which

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.

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

the Hospital is the controller shall be the trial manager or investigator under the preceding Article 2.

The trial manager, before beginning the trial, must obtain from each patient the required written informed consent document, which must also be given pursuant to and for the purposes of D.Lgs no. 196/03. The Hospital shall be responsible for retaining that document.

Article 6

Personal data of the parties

The parties acknowledge that decreto legge [decree-law] no. 201 of 06 DEC 2011, converted with amendments, by law no. 214 of 22 DEC 2011 to article 40, restates the definitions of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that the data of "legal persons, entities, and associations" shall not be considered as personal data, and that the latter shall not be considered as "interested parties" for the purposes of the Code.

Article 7

Confidentiality, data publication policy, ownership of data and results

Notwithstanding the provisions of article 7, the Hospital, also pursuant to articles 1.16 and 1.21 of the GCP implemented by the D.M. of 15 JUL 1997, undertakes to maintain the confidentiality of all the data, news, and information provided by the Sponsor for the conduct of the trial and not to disclose these to anyone without the prior written consent of the Sponsor, also undertaking not to use the same for purposes other than those pertaining to the trial.

Furthermore, the Hospital undertakes to extend this obligation to the investigators and any other person who, for any reason, may become aware of such data, news, and information.

Without prejudice to the above, the disclosure of

<p>divulgazione delle informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <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 divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.</p> <p>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.</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 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.</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</p>	<p>information is authorized:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to members of the ethics committee; - to the regulatory authorities; - if the information must be made public in line with an imperative regulatory provision or by order of a public authority, as long as the Hospital promptly notifies the Sponsor; - if the information is placed in the public domain by the Sponsor. <p>Since the ultimate goal of the trial is to increase the understanding of the pathology and the primary 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.</p> <p>The Sponsor, also pursuant to the Circolare del Ministero della Salute [Ministry of Health Circular] no. 6 of 02 SEP 2002, undertakes to make public the results of the trial, in a timely manner, as soon as these are available from all the sites that participated in the trial and no later than 12 months following its conclusion, also using the specific section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni [National Monitoring Centre for Clinical Trials].</p> <p>Pursuant to Article 5 paragraph 3 letter c) of the Decreto [decree] of 12 MAY 2006, the investigator must be guaranteed the right to disseminate and publish the results and, in compliance with the provisions in force with regard to the confidentiality of sensitive data and patent protection, there should be no restrictions regarding the dissemination and publication of the results by the sponsor other than those contained in the protocol accepted and signed by the investigator.</p> <p>Since the trial is being conducted in many sites at international level, according to scientific standards, the results obtained at a single trial site cannot be published before the first multicentre publication, to ensure that all the data from all the participating</p>
---	--

multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro ventiquattro 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.

Tutte queste pubblicazioni o presentazioni dovranno (i) essere coerenti con gli standard accademici e le linee guida dell'International Committee of Medical Journal Editors, (ii) non essere false o fuorvianti, (iii) rispettare tutte le leggi applicabili, (iv) non essere fatte per scopi commerciali.

L'Azienda e/o lo sperimentatore dovranno fornire al Promotore le copie di tutti i materiali concernenti la sperimentazione, o la Tecnologia Sviluppata (definito nell' Art. 7 di seguito) che intendono pubblicare (o inviare per la pubblicazione) o per fare qualsiasi presentazione, almeno trenta (30) giorni prima della pubblicazione, sottomissione o presentazione.

Su richiesta del Promotore e/o CRO, l'Azienda e/o lo sperimentatore:

(i) non dovranno inserire o dovranno rimuovere da qualsiasi pubblicazione proposta Informazioni Riservate, errori o imprecisioni; e

(ii) dovranno tenere in sospeso la pubblicazione o la sottomissione della presentazione per un periodo di novanta (90) giorni dalla data in cui il Promotore riceve il materiale per consentire al Promotore di adottare quelle misure che il Promotore ritiene necessarie a preservare i suoi diritti di proprietà e/o proteggere le sue Informazioni Riservate.

(iii) L'Azienda e lo sperimentatore inseriranno la seguente attestazione in tutte le pubblicazioni e presentazioni riguardanti la sperimentazione, la Documentazione dello Studio o la Tecnologia Sviluppata, così come in qualsiasi informazione

sites is received, processed, and analyzed.

If such publication does not take place within twenty four months of full completion of the trial, the investigator can submit or publish the results obtained at the Hospital subject to the sponsor's consent; consent cannot be denied without valid reasons.

All such publications or presentations shall (i) be consistent with academic standards and International Committee of Medical Journal Editors guidelines, (ii) not be false or misleading, (iii) comply with all applicable laws, (iv) not be made for any commercial purpose.

The Hospital and/or the investigator shall provide the Sponsor with copies of any materials relating to the trial, or the Developed Technology (defined in clause 7 below) that either intends to publish (or submit for publication) or make any presentations relating to, at least thirty (30) days in advance of publication, submission or presentation.

At the request of the Sponsor and/or CRO, the Hospital and/or the investigator:

(i) shall not include in or shall remove from any proposed publication any Confidential Information, errors or inaccuracies; and

(ii) shall withhold publication, submission for publication or presentation for a period of ninety (90) days from the date on which the Sponsor receives the material to allow the Sponsor to take such measures as the Sponsor considers necessary to preserve its proprietary rights and/or protect its Confidential Information.

(c) The Hospital and the investigator shall include the following acknowledgement in all publications and presentations relating to the trial, the Study Documentation or Developed Technology, as well as in any financial disclosure information relating to

<p>finanziaria riguardante lo studio: "AstraZeneca ha sponsorizzato questo studio clinico".</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>Il Promotore ha un impegno di lunga data per la trasparenza e l'Azienda e lo sperimentatore riconoscono che il Promotore deve pubblicare la sperimentazione sui registri degli studi clinici e pubblicare i risultati sul database degli studi clinici in tale formato (compreso su www.astrazenecaclinicaltrials.com), e/o fornire tale risultati alle autorità regolatorie.</p> <p>(v) Se il promotore invita lo sperimentatore ad essere un autore di una pubblicazione gestita dal il Promotore, lo sperimentatore dovrà dirigere, redigere e/o rivedere la proposta di pubblicazione ed approvare la versione finale della pubblicazione che sarà pubblicata. Nessun compenso sarà corrisposto in relazione a tale paternità. Qualsiasi autore, scrittura medica, editoriale o supporto logistico fornito allo sperimentatore o all'Azienda da parte del Promotore per la pubblicazione saranno soggetti alle linee di condotta del il promotore sulle pubblicazioni, i cui dettagli sono disponibili sul sito www.astrazeneca.com.</p> <p>Fatto salvo quanto espressamente stabilito nella presente convenzione, nessuna delle Parti né il Promotore acquisiranno alcun diritto, titolo o interesse per la Proprietà Intellettuale di una delle altre Parti o del promotore o dei loro licenziatari.</p> <p>Il promotore sarà proprietario di tutti i diritti e titoli in qualsiasi Proprietà Intellettuale derivante dalla sperimentazione o relativa al Farmaco di Studio, qualsiasi Tecnologia Sviluppata e la Documentazione dello Studio, tranne nella misura in cui l'Azienda e lo Sperimentatore siano tenuti a conservare la Documentazione dello Studio secondo le Linee guida della Conferenza</p>	<p>the Study: "AstraZeneca sponsored this clinical trial."</p> <p>The ownership of the rights to the trial results exclusively pertains to the sponsor, which acquires all the respective rights of ownership and economic enjoyment with the payment of the amounts stipulated in Article 4.</p> <p>The sponsor has a long-standing commitment to transparency, and the Hospital and the investigator acknowledge that the Sponsor shall post the trial on clinical trial registries and publish the results on clinical trial results databases in such format (including www.astrazenecaclinicaltrials.com), and/or provide such results to the regulatory authorities.</p> <p>(v) If the Sponsor invites the investigator to be an author of a sponsor-managed publication, the investigator shall direct, draft and/or review the proposed publication, and approve the final version of the publication to be published. No compensation shall be provided in respect of any such authorship. Any authorship, medical writing, editorial or logistical support provided to the Investigator or the Hospital by the Sponsor in respect of publication shall be subject to the sponsor's publications policy, details of which are available at www.astrazeneca.com.</p> <p>Except as expressly set out in this Agreement, no Party nor the Sponsor shall acquire any right, title or interest in or to the Intellectual Property of any of the other Parties or the Sponsor or their licensors.</p> <p>The Sponsor shall own all rights and title in any Intellectual Property arising from the Study or relating to the Study Drug, any Developed Technology and the Study Documentation, except to the extent that the Institution and Investigator are required to retain any Study Documentation in accordance with the International Conference on Harmonisation Guideline for good clinical practice</p>
--	---

<p>Internazionale sull'Armonizzazione per la buona pratica clinica (compreso qualsiasi sua modifica o promulgazione), e le leggi e i regolamenti applicabili. L'Azienda e lo Sperimentatore dovranno comunicare tempestivamente qualsiasi Proprietà Intellettuale al Promotore e PRA per iscritto o in qualsiasi altro formato, come concordato tra le parti.</p>	<p>(including any modification or re-enactment thereto) and the applicable laws and regulations. The Hospital and the Investigator shall promptly disclose any such Intellectual Property to the Sponsor and PRA in writing or in such other format as the parties may agree.</p>
<p>Nella misura di cessione prospettica, l'azienda e lo Sperimentatore qui assegnano al promotore (o al suo incaricato) tutti i loro diritti, titoli e interessi relativi a tutta la Proprietà Intellettuale che rientrano nell'Articolo 7.3 (b) di cui sopra. Nella misura in cui tale Proprietà Intellettuale non possa essere assegnata in modo prospettico, l'azienda e lo Sperimentatore dovranno cedere, e si accerteranno che il Team dello Studio ceda tale Proprietà Intellettuale al promotore (o al suo incaricato) sulla creazione.</p>	<p>To the extent capable of prospective assignment, the Institution and the Investigator hereby assign to the Sponsor (or its Designee) all their rights, title and interest in and to all Intellectual Property falling within Clause 7.3 (b) above. To the extent that any such Intellectual Property cannot prospectively be assigned, the Institution and the Investigator shall assign, and shall procure that the Study Team shall assign, such Intellectual Property to the Sponsor (or its Designee) on creation.</p>
<p>L'Azienda e lo Sperimentatore dovranno e si assicureranno che il Team dello Studio adotti tutte le misure che il Promotore e/o PRA possono ragionevolmente richiedere di volta in volta al fine di godere il pieno beneficio dei diritti ceduti ai sensi del presente Articolo 7.</p>	<p>The Hospital and the Investigator shall, and shall ensure that the Study Team take all steps as the Sponsor and/or PRA may reasonably require from time to time in order to enjoy the full benefit of the rights assigned under this Clause 7</p>
<p>Il Promotore conceda all'Azienda una licenza perpetua non esclusiva royalty-free per l'utilizzo della Proprietà Intellettuale derivante solo dalla sperimentazione, solo per ricerche interne e scopi educativi e senza alcun diritto di cedere sub licenze.</p>	<p>The Sponsor grants to the Institution a perpetual, royalty-free non-exclusive licence to use the Intellectual Property arising only from the trial for internal research and educational purposes only, and with no right to grant sub-licences.</p>
<p>I termini in maiuscolo riportati di seguito che si riferiscono a questo Articolo o ad altre parti di questa Convenzione avranno i seguenti significati:</p>	<p>The capitalised terms set out below that are referred to in this Clause or other parts of this Agreement shall have the following meanings:</p>
<p>(1) <i>“Incaricato”</i> significa qualsiasi persona incaricata per iscritto dal Promotore che intraprende attività per conto del Promotore in relazione alla sperimentazione, la quale può comprendere un'affiliata o CRO</p>	<p>(1) <i>“Designee”</i> means any person designated by the Sponsor in writing who undertakes activities on behalf of the Sponsor in relation to the trial, which may include an affiliate or CRO.</p>
<p>(2) <i>“Tecnologia Sviluppata”</i> significa tutte le</p>	<p>(2) <i>“Developed Technology”</i> means any</p>

invenzioni, le scoperte, i miglioramenti o gli sviluppi da parte dell'Azienda, dello Sperimentatore o del Team dello Studio (da solo o congiuntamente con altri) nel corso di, o in conseguenza della sperimentazione e che sono direttamente correlati al Farmaco di Studio, o al suo utilizzo.

(3) "Proprietà Intellettuale" si intendono tutti i diritti nei riguardi di e verso idee, formule, segreti commerciali, invenzioni, scoperte, know-how, dati, banche dati, documentazione, rapporti, materiali, scritti, progetti, software per computer, processi, principi, metodi, tecniche e altre informazioni, ivi inclusi brevetti, marchi depositati, marchi registrati, nomi commerciali, progetti registrati, diritti su progetto, diritti d'autore e ogni altro diritto o proprietà simili a uno qualsiasi dei precedenti in qualsiasi parte del mondo, registrati o meno, unitamente al diritto di richiedere la registrazione di uno qualsiasi di tali diritti.

(4) "Documentazione dello Studio" si intendono tutti i documenti, i resoconti, le note, i rapporti, i dati e le comunicazioni dell'IRB (sottomissione, approvazione e relazioni periodiche), raccolti, generati o utilizzati in relazione alla sperimentazione, siano essi in forma scritta, elettronica, ottica o di altro tipo, ivi incluse tutte le osservazioni e le annotazioni originali registrate relative ad attività cliniche come le CRF e tutti gli altri rapporti e documenti necessari alla valutazione e ricostruzione della sperimentazione.

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 enomazioni 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.

inventions, discoveries, improvements or developments made by the Hospital, the Investigator or any Study Team (whether solely or jointly with others) in the course of or as a result of the trial and that are directly related to the Study Drug, or the use thereof.

(3) "Intellectual Property" means any and all rights in and to ideas, formulae, inventions, discoveries, know-how, data, databases, documentation, reports, materials, writings, designs, computer software, processes, principles, methods, techniques and other information, including patents, trademarks, service marks, trade names, registered designs, design rights, copyrights and any rights or property similar to any of the foregoing in any part of the world, whether registered or not, together with the right to apply for the registration of any such rights.

(4) "Study Documentation" means all records, accounts, notes, reports, data and ethics communications (submission, approval and progress reports), collected, generated or used in connection with the trial and/or Study Drug, whether in written, electronic, optical or other form, including all recorded original observations and notations of clinical activities such as CRFs and all other reports and records necessary for the evaluation and reconstruction of the trial.

Article 8

Insurance coverage

It is acknowledged that the Sponsor, in compliance with current laws, has obtained an appropriate third-party liability insurance policy covering death and all temporary and/or permanent disabilities in the health condition of patients involved in the trial or any other damage to subject compensable and attributable to the liability of all subject participating in the trial.

Il Promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa HDI Gerling una polizza di assicurazione responsabilità civile sperimentazioni cliniche in Italia n. 390-01588223-14013.

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.

Art. 12

Foro competente e normativa applicabile

The Sponsor has taken out a civil liability insurance policy for clinical trials in Italy with the insurance company HDI Gerling, no. 390-01588223-14013.

Article 9

Effective date of the agreement

The Parties agree that this document shall take effect from the last date it was signed and shall remain in effect until the close-out of the Hospital's trial site.

Article 10

Withdrawal - Early Discontinuation

Each of the Parties to this agreement reserves the right at any time, with 30 days' prior written notice, to withdraw from the agreement. Such notice will be sent by registered letter with acknowledgement of receipt and will take effect at the time of receipt by the other Party.

Each of the Parties to this agreement also reserves the right to immediately discontinue the trial for serious and documented breaches by the other party and any time it has valid and documented reasons to believe that continuing the trial may represent an unacceptable risk for the patients involved.

In that event, the investigator and/or the hospital shall bring all activities not already completed to a close, acting to ensure maximum protection of patients.

If early trial termination occurs, the sponsor shall pay the hospital for reimbursement of expenses and fees actually accrued up to that time.

Article 11

Registration and stamp duty

This document is subject to registration only in the event of administrative or judicial use. Stamp duty shall be payable by the Sponsor.

Article 12

Jurisdiction and applicable regulations

<p>La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.</p>	<p>The law applicable to this agreement is that of the Italian State.</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 e facoltativo.</p>	<p>The Court of Palermo shall be exclusively competent over any dispute that might arise from the application and interpretation of this agreement, with the express exclusion of any other general and optional Court.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 13 <i>Modifiche ed integrazioni</i></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 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 style="text-align: center;">Art. 13 <i>Amendments and supplements</i></p> <p>Any changes to this agreement, subject to agreement between the Parties, can only be made by means of a written amendment.</p> <p>The Parties mutually acknowledge that all parts of the agreement have been negotiated and therefore the provisions of articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 14 <i>Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi ed obblighi delle parti</i></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>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>Le Parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività</p>	<p style="text-align: center;">Art. 14 <i>Prevention of corruption, compliance with laws, and parties' obligations</i></p> <p>The Sponsor and the Hospital agree that the provisions set out under this agreement do not constitute and cannot constitute an incentive or fee for any intention - past, present or future - to prescribe, manage, advise, acquire, pay, reimburse, authorize, approve or supply any product or service sold or distributed by the Sponsor.</p> <p>The Hospital acknowledges that any support from and/or payment by the Sponsor is and shall remain independent of any decision of the Hospital as regards the choice of medicinal products by doctors and/or pharmacists' operating for and in the Hospital.</p> <p>The Parties agree that they will not directly or indirectly pay or promise to pay and/or authorize the payment of any amount, and will not give or promise to give or authorize the donation of valuable property, to any public official, doctor, or person associated with a healthcare organization, in order to obtain or maintain a commercial activity or ensure an undue advantage for the Sponsor.</p>



commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.

L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

L'Azienda e lo Sperimentatore dichiarano che né lo sperimentatore né alcun membro del Team dello studio è soggetto a obblighi contrastanti od ostacoli di natura giuridica e/o ha alcun interesse finanziari, contrattuali o di altro nel risultato dello Studio che potrebbe interferire con le prestazioni dello Studio o che rischia di pregiudicare l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti nella sperimentazione. Lo Sperimentatore informerà immediatamente il Promotore dopo aver appreso l'esistenza di eventuali interessi finanziari tra lo Sperimentatore o un membro del Team di Studio e il Promotore.

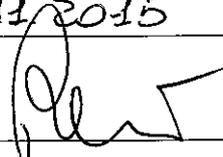
Art. 15
Cedibilità

Fatta eccezione per i diritti di terze parti beneficiarie concessi al Promotore ed ai suoi affiliati nella presente Convenzione, qualsiasi persona che non sia parte della presente Convenzione non avrà alcun diritto ai sensi di essa e non sarà in grado di applicare qualsiasi termine della presente Convenzione.

Letto, approvato e sottoscritto.
Read, approved and signed.

p. l'Azienda / For the Hospital
Il Direttore Generale / The General Manager
Dr. Renato Li Donni

Data / Date 25. 11 2015

Firma / Signature 

The Hospital represents and warrants that it will comply with Italian regulations applicable in the field of corruption.

The Hospital and the Investigator declare that neither the Investigator nor any member of the Study Team is subject to any conflicting obligations or legal impediments and/or has any financial, contractual or other interests in the outcome of the Study that might interfere with the performance of the Study or that is likely to affect the reliability and robustness of the data generated in the trial. The Investigator shall inform the Sponsor immediately upon learning of the existence of any financial arrangement or interest between the Investigator or member of the Study Team and the Sponsor.

Art. 15
Assignability

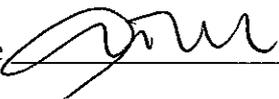
Except for the third-party beneficiary rights granted to the Sponsor and its affiliates in this Agreement, any person who is not a party to this Agreement shall not have any rights under it and shall not be able to enforce any term of this Agreement.

Letto e approvato / Read and acknowledged

Lo **Sperimentatore** / the **Investigator**

Prof. Giovanni Triolo

Data / Date 25 / 11 / 2015

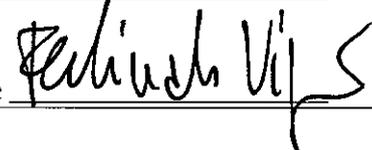
Firma / Signature 

**Pharmaceutical Research Associates Italy
S.r.l.**

il Legale Rappresentante / the Legal
Representative

Dr. Ferdinando Viganò

Data / Date 06 MAY 2015

Firma / Signature 

ALLEGATO A TERMINI DI PAGAMENTO	EXHIBIT A PAYMENT TERMS
<p>Sponsor: Astra Zeneca AB Protocollo N.: D3461C00005 PRA Project Id: AZULUP54-LUP545 Programma pagamenti: Su base trimestrale</p>	<p>Sponsor: Astra Zeneca AB Protocol No.: D3461C00005 PRA Project Id: AZULUP54-LUP545 Payment Schedule: On a quarterly basis</p>
<p>1. Reclutamento dei soggetti. Circa 173 centri effettueranno il reclutamento in tutto il mondo di circa 450 soggetti idonei. PRA prevede che l'Azienda arruolerà circa 3 soggetti, ma non rilascia alcuna garanzia circa tale numero. L'Azienda non dovrà reclutare o arruolare più di 10 soggetti senza la previa approvazione scritta di PRA o del Promotore e né PRA né il Promotore saranno responsabili degli indennizzi per soggetti del 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.</p>	<p>1. Patient Recruitment. Approximately 173 sites will be recruiting worldwide for a total of 450 eligible patients. PRA anticipates that the Hospital will recruit approximately 3 patients, but makes no guarantees regarding this number. Hospital shall not recruit or enroll more than 10 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 this number. PRA will advise on recruitment progress and notify sites when recruitment is complete.</p>
<p>2. Pagamenti e tempistiche dei pagamenti. PRA effettuerà i pagamenti tramite bonifico bancario in seguito alla ricezione di fatture dettagliate in Euro. Il Budget allegato (Allegato B) include tutte le spese rimborsabili. PRA non erogherà ulteriori pagamenti al Beneficiario in base al presente Contratto senza la previa approvazione scritta di PRA o del Promotore, e qualsiasi altra richiesta di pagamento deve essere in conformità con i termini indicati nel presente documento. Né PRA né il Promotore si assumeranno i costi di eventuali procedure eseguite o trattamenti forniti in violazione del Protocollo, del consenso informato di un soggetto o delle leggi o normative applicabili, eccetto previa approvazione scritta di PRA o del Promotore.</p>	<p>2. Payments and Payment Timing. PRA will make payments by electronic bank transfer in Euro. The Budget attached as Exhibit B includes all fees payable. PRA will not make any additional payments to Payee pursuant to this Agreement without the prior written approval of PRA or Sponsor, and any such requests for payment must be in accordance with the terms noted herein. Neither PRA nor Sponsor will pay for any procedures performed or treatments given in violation of the Protocol, a patient's informed consent, or applicable laws or regulations unless approved in writing by PRA or Sponsor.</p>
<p>(a) Pagamenti per visite ai soggetti. PRA verserà i pagamenti per le visite ai soggetti entro sessanta (60) alla fine di ogni trimestre secondo i criteri sottostanti. PRA tratterà il 10% di ogni pagamento per le visite ai soggetti fino al Pagamento finale, come definito di</p>	<p>(a) Patient Visit Payments. PRA will make patient visit payments within sixty (60) days of the end of each quarter and in accordance with the criteria below. PRA will withhold 10% of each patient visit payment until the Final Payment, as defined below.</p>

seguito.	
(i) Pagamenti per visita. PRA erogherà i pagamenti per visita in base alle visite completate che sono state monitorate e per gli importi indicati nel Bilancio. PRA non si farà carico dei costi per eventuali dati non monitorati senza la previa approvazione scritta del Promotore.	(i) Per-Visit Payments. PRA will make per-visit payments based upon completed visits that have been monitored and in the amounts stated in the Budget. PRA will not pay for any unmonitored data without prior written approval from PRA or Sponsor.
(ii) Mancato superamento dello screening. PRA pagherà per il mancato superamento dello screening dei pazienti sulla base di una tariffa forfettaria prestabilita. 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 si assumerà i costi di eventuali procedure eseguite dopo che il soggetto non ha superato lo Screening.	(ii) Screen Failures. PRA will pay for patients who fail screening based on a pre-determined flat fee. The Hospital must document all screening procedures completed prior to screen failure and must ensure that the patient has signed an informed consent form. PRA will not pay for any procedures carried out after the patient has failed screening.
(iii) Interruzione anticipata. PRA si assumerà i costi per i soggetti che si ritirano anticipatamente dalla sperimentazione, in base alle visite completate.	(iii) Early Termination. PRA will pay for patients who withdraw early from the trial based upon completed visits.
(a) Altri pagamenti. Tutti gli altri pagamenti saranno erogati entro sessanta (60) giorni dalla ricezione da parte di PRA di una fattura valida, per gli importi specificati nel Budget e secondo i seguenti criteri.	(b) Other Payments. All other payments will be made within sixty (60) days of receipt by PRA of a valid invoice, in the amounts specified in the Budget, and according to the following criteria.
3. Fatturazione. Tutte le fatture devono contenere il titolo e il numero del Protocollo oltre a un riepilogo dettagliato dei pagamenti da erogare. Le ricevute e altra eventuale documentazione di supporto devono accompagnare ogni fattura. Le fatture devono essere intestate a PRA e inviate insieme a eventuali richieste in merito ai pagamenti a:	3. Invoicing. All invoices must contain the Protocol title and number and a detailed summary of the payment to be made. Receipts and other supporting documents, if any, must accompany each invoice. Invoices must be made payable by PRA and sent along with any inquiries related to payments to:
Nome Ufficio PRA: <i>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.</i> Indirizzo Postale PRA: <i>Via Vittor Pisani, 14 - 20122 Milano</i> Att: <i>Accounts Payable/Investigator Payments Group - Study D3461C00005</i>	PRA Office Name: <i>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.</i> PRA Mailing Address: <i>Via Vittor Pisani, 14 - 20122 Milano</i> Attn: <i>Accounts Payable/Investigator Payments Group - Study D3461C00005</i>
4. Pagamento finale. PRA effettuerà una riconciliazione dei conti dell'Azienda prima di emettere un pagamento finale al Beneficiario	4. Final Payment. PRA will perform a reconciliation of the Hospital's account before issuing a final payment to the Payee

<p>che renda conto di tutti i pagamenti della sperimentazione, i pagamenti rimanenti e dovuti (compreso il 10% trattenuto dai pagamenti per le visite ai soggetti) e, se pertinente, dell'equo valore di mercato delle attrezzature eventualmente fornite ai sensi del presente Contratto e acquistate dall'Azienda. La riconciliazione avrà come esito o un pagamento finale dovuto al Beneficiario ("Pagamento finale") o una richiesta di rimborso a PRA ("Rimborso"). Il rimborso a PRA è dovuto entro sessanta (60) giorni dalla riconciliazione da parte di PRA. PRA erogherà il Pagamento finale entro quarantacinque (45) giorni dal completamento di tutte le fasi seguenti da parte dell'Azienda:</p>	<p>to account for all previous trial payments, remaining payments due (including the 10% withheld from Subject Visit Payments), and, if applicable, 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 Payee ("Final Payment") or a request for reimbursement due to PRA ("Reimbursement"). Reimbursement to PRA is due within sixty (60) days of reconciliation by PRA. PRA will make the Final Payment within forty-five (45) days of completion of all of the following by Hospital:</p>
<p>(a) Recupero o ricezione da parte di PRA di schede raccolta dati (case report form, CRF) completate in modo esauriente per tutti i soggetti della sperimentazione;</p>	<p>(a) Retrieval or receipt by PRA of satisfactorily completed CRFs for all trial subjects;</p>
<p>(b) Risoluzione di tutti i quesiti, moduli di chiarimento dati o richieste di chiarimenti (collettivamente "DCF", data clarification form) inviate da PRA all'Azienda riguardo ai dati o ai documenti della sperimentazione;</p>	<p>(b) Resolution of all queries, data clarification forms, or requests for clarification (collectively "DCFs") made by PRA to Hospital concerning Study data or records;</p>
<p>(c) Restituzione, ricezione o prova della distruzione dei Materiali in conformità con l'articolo 4 del presente Contratto;</p>	<p>(c) Return, receipt, or proof of destruction of Materials in accordance with Section 4 of this Agreement;</p>
<p>(d) Chiusura della banca dati (definita come compilazione di tutte le CRF per i soggetti arruolati, risoluzione di tutti i DCF e chiusura finale dei dati per la sperimentazione); e</p>	<p>(d) Database Lock (defined as the completion of all CRFs for enrolled subjects, resolution of all DCFs, and final data lock for the trial); and</p>
<p>(e) Ricezione da parte di PRA di una copia del rapporto finale dell'Azienda al Comitato Etico.</p>	<p>(e) Receipt by PRA of a copy of the Hospital's final report to the EC.</p>
<p>5. Imposte. Il Beneficiario riconosce e accetta che esso sarà esclusivamente responsabile di pagare l'importo appropriato per qualsiasi tassa federale, statale e locale applicabile in merito a tutti i pagamenti effettuati ai sensi del presente Accordo, e PRA non avrà alcuna responsabilità in merito alle ritenute o al pagamento di tali tasse per conto del Beneficiario.</p>	<p>5. Taxes. The Payee acknowledges and agrees that it 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 Payee.</p>

**APPENDICE B / EXHIBIT B
BUDGET**

AstraZeneca			
D3461C00005			
AZULUP54-LUP545			
Investigator	Prof. Giovanni Triolo		
Study Center	A.O.U. Policlinico "Paolo Giaccone"		
Country	Italy		
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			
1. Administrative Costs, per Invoice			
	Unit Cost		Total Cost
Chart Review Fee**	21	Each	
*Item will be paid upon receipt of actual invoice without increase for administrative and/or overhead fees.			
** Chart Review Fee, per chart up to a maximum of 50 charts per site.			
***Sites can be reimbursed for costs of IV bags upon receipt of invoice and Sponsor approval.			

AstraZeneca			
D3461C00005			
AZULUP54-LUP545			
Sperimentatore	Prof. Giovanni Triolo		
Centro dello studio	A.O.U. Policlinico "Paolo Giaccone"		
Paese	Italia		
Valuta	EUR - Euro		
Termini definiti			
Bilancio per paziente: le voci nel Bilancio comprendono tutte le spese dovute e che verranno pagate in conformità ai Termini di pagamento allegati all'Accordo.			
Sezione 1. Costi amministrativi: costi sostenuti a prescindere dall'arruolamento o dall'attività del paziente			
Sezione 2. Costo per visita: costi sostenuti a causa dell'attività del paziente durante la partecipazione allo Studio e in conformità al Protocollo.			
Sezione 3. Costo diretto: costi sostenuti a causa dell'attività del paziente e in conformità al Protocollo, ma che non vengono pagati con il Costo per visita o da una terza parte pagante.			
1. Costi amministrativi, per fattura			
	Costo unitario	Tipo unità	Costo totale
Costo revisione cartella clinica**	21	Cadauno al Pagamento intermedio	
*La voce verrà pagata al ricevimento della fattura definitiva senza aumentare le spese amministrative e/o generali.			
** Costo revisione cartella clinica, per cartella clinica fino a un massimo di 50 cartelle cliniche per centro.			
***I centri saranno rimborsati per i costi delle sacche EV alla ricezione della fattura e previa approvazione dello Sponsor.			



2. Costs Per Visit- MEDI-546 or Placebo Dosing Q4W

	<u>Unit Cost</u>	<u>Unit Type</u>	<u>Expected Number of Instances</u>	<u>Total Cost</u>
Screening	679	each	1	679
Visit 1	986	each	1	986
Visit 2	697	each	1	697
Visit 3	726	each	1	726
Visit 4	854	each	1	854
Visit 5	687	each	1	687
Visit 6	672	each	1	672
Visit 7	866	each	1	866
Visit 8	672	each	1	672
Visit 9	687	each	1	687
Visit 10	829	each	1	829
Visit 11	687	each	1	687
Visit 12	672	each	1	672
Visit 13	778	each	1	778
Visit 14	731	each	1	731
Unscheduled Visit*	391	each	1	391
FU Visit 1	520	each	1	520
FU Visit 2	626	each	1	626
	Estimated Total Visit Cost per Patient:			12,759

*An Unscheduled Visit can occur in between regularly scheduled visits for procedures to be repeated if abnormal or at the discretion of the investigator. Not all procedures will need to be performed, thus only payment for procedures invoiced will be made.

2. Costi per visita - Dosaggio MEDI-546 o placebo Q4W

	<u>Costo unitario</u>	<u>Tipo unità</u>	<u>Numero previsto di casi</u>	<u>Costo totale</u>
Screening	679	cadauno	1	679
Visita 1	986	cadauno	1	986
Visita 2	697	cadauno	1	697
Visita 3	726	cadauno	1	726
Visita 4	854	cadauno	1	854
Visita 5	687	cadauno	1	687
Visita 6	672	cadauno	1	672
Visita 7	866	cadauno	1	866
Visita 8	672	cadauno	1	672
Visita 9	687	cadauno	1	687
Visita 10	829	cadauno	1	829
Visita 11	687	cadauno	1	687
Visita 12	672	cadauno	1	672
Visita 13	778	cadauno	1	778
Visita 14	731	cadauno	1	731
Visita non programmata*	391	cadauno	1	391
Visita di follow-up 1	520	cadauno	1	520
Visita di follow-up 2	626	cadauno	1	626
	Costo totale stimato per visita per paziente:			12,759

*Le procedure delle visite non programmate possono essere ripetute in caso di risultati anomali o a discrezione dello sperimentatore. Non sarà necessario eseguire tutte le procedure, pertanto verranno effettuati solo i pagamenti relativi alle procedure fatturate.

3. Direct Costs, per Invoice			
	Unit Cost	Unit Type	Total Cost
Screening Failure*	679	each	679
Conditional Procedures			
Chest Xray**	35	each	35
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	25	each	25
Serum Pregnancy Test	16	each	16
Urine Pregnancy Test	26	each	26
Gynecological Exam w Pap Smear	70	each	70
All Direct Costs will be paid upon receipt of actual invoice			
* Screen failures are paid on a 2:1 ratio, 2 screen failures per 1 randomized subject, at a maximum of 6 per site.			
However, 100% of subjects who fail screening due to abnormal central laboratory test results will be reimbursed without a site maximum.			
**CT or MRI scans are not applicable for this study, chest x-rays are the only imaging			

3. Costi diretti, per fattura			
	Costo unitario	Tipo unità	Costo totale
Esclusione dopo lo screening*	679	cadauno	679
Procedure condizionate			
Radiografia al torace**	35	cadauno	35
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	25	cadauno	25
Test di gravidanza sul siero	16	cadauno	16
Test di gravidanza sulle urine	26	cadauno	26
Esame ginecologico con Pap test	70	cadauno	70
* Le esclusioni dopo lo screening sono pagate in un rapporto 2:1, 2 esclusioni dopo lo screening per 1 soggetto randomizzato, per un massimo di 6 per centro. Tuttavia, il 100% dei soggetti che non superano lo screening a causa di risultati anomali delle analisi del laboratorio centrale verrà rimborsato senza che venga applicato alcun numero massimo per centro.			
**Gli esami TC o RM non sono applicabili per questo studio, l'unico esame di imaging eseguito è rappresentato dalle radiografie al torace			