

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



Deliberazione n. **1110**

del. **10.12.2015**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Endocrinologia e la Societa' Chiltern International srl per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio in aperto di fase IIa, a dose crescente per determinare la dose massima tollerata, la sicurezza la tollerabilita' la farmacocinetica e la farmacodinamica di una dose singola di Lanreotide prf in soggetti affetti da acromegalia precedentemente trattati e controllati o con Octreotide Lar o cono Lanreotide Autogel prot. 8-55-52030-309 - CE 2014-002389-62 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Endocrinologia e sotto la responsabilita' della Prof.ssa C. Giordano -

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p> <p>Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilita'</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
--	---

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

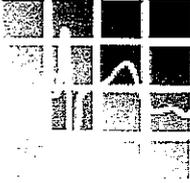
Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

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, cosi' come modificato dal D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Roberto Colletti
e del Direttore Sanitario Dott. Luigi Aprea
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



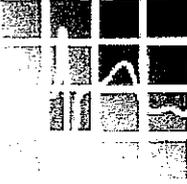
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Delibera n. ~~1110~~ del ~~10.12.2015~~

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 di Bioetica nella seduta del 14.10.2015 relativamente allo svolgimento dello studio dal titolo: studio in aperto di fase IIa, a dose crescente per determinare la dose massima tollerata, la sicurezza la tollerabilità la farmacocinetica e la farmacodinamica di una dose singola di Lanreotide prf in soggetti affetti da acromegalia precedentemente trattati e controllati o con Octreotide Lar o cono Lanreotide Autogel - da svolgersi presso l'U.O.C. di Endocrinologia e sotto la responsabilità della Prof.ssa C. Giordano



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



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

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Endocrinologia e la Società Chiltern International srl per lo svolgimento di uno studio clinico dal titolo: "studio in aperto di fase IIa, a dose crescente per determinare la dose massima tollerata, la sicurezza la tollerabilità la farmacocinetica e la farmacodinamica di una dose singola di Lanreotide prf in soggetti affetti da acromegalia precedentemente trattati e controllati o con Octreotide Lar o con Lanreotide Autogel prot. 8-55-52030-309 - CE 2014-002389-62 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Endocrinologia e sotto la responsabilità della Prof.ssa C. Giordano -

La Prof.ssa Giordano ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

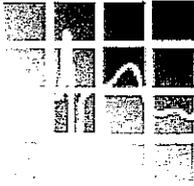
- Acquisto attrezzature
- Borse di studio

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

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

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

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



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>10.12.2015</u> e fino al <u>08.01.2016</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
CHILTERN INTERNATIONAL SRL
CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ
PER L'ESECUZIONE DELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA

"STUDIO IN APERTO DI FASE IIA, A DOSE
CRESCENTE, PER DETERMINARE LA DOSE
MASSIMA TOLLERATA, LA SICUREZZA, LA
TOLLERABILITÀ, LA FARMACOCINETICA E
LA FARMACODINAMICA DI UNA DOSE
SINGOLA DI LANREOTIDE PRF IN
SOGGETTI AFFETTI DA ACROMEGALIA
PRECEDENTEMENTE TRATTATI E
CONTROLLATI CON OCTREOTIDE LAR O
CON LANREOTIDE AUTOGEL" PROT. 8-55-
52030-309 PRESSO L'Unita' Operativa di
Endocrinologia

Premesso

- che con istanza in data 22/09/2015,
Chiltern International Srl, con sede legale
ed uffici in Via Nizzoli n. 6, 20147 Milano,
Italia, C.F. e P. IVA 04493920963 ha
richiesto la pertinente autorizzazione ad
effettuare la Sperimentazione clinica di
Fase IIA, "Studio in aperto di Fase IIA, a
dose crescente, per determinare la dose
massima tollerata, la sicurezza, la
tollerabilità, la farmacocinetica e la
farmacodinamica di una dose singola di
Lanreotide prf in soggetti affetti da
acromegalia precedentemente trattati e
controllati o con Octreotide Lar o con
Lanreotide Autogel", Prot. 8-55-52030-309,
Codice EudraCT 2014-002389-62 (di seguito
la "Sperimentazione");

- che il competente comitato etico 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

AGREEMENT BETWEEN THE HOSPITAL
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA
"PAOLO GIACCONE" AND CHILTERN
INTERNATIONAL SRL CONCERNING
CONDITIONS AND TERMS FOR CARRYING
OUT THE CLINICAL TRIAL

"PROTOCOL TITLE: PHASE IIA, OPEN
LABEL, DOSE ASCENDING STUDY TO
DETERMINE THE MAXIMUM TOLERATED
DOSE, SAFETY AND TOLERABILITY,
PHARMACOKINETICS AND
PHARMACODYNAMICS OF A SINGLE DOSE
OF LANREOTIDE PRF IN SUBJECTS WITH
ACROMEGALY PREVIOUSLY TREATED AND
CONTROLLED WITH EITHER OCTREOTIDE
LAR OR LANREOTIDE AUTOGEL", Prot.
8-55-52030-309 AT THE Unita' Operativa
di Endocrinologia

Whereas

- as per the request dated 22nd
September 2015, Chiltern International
Srl, with its registered and operating
offices at Via Nizzoli n. 6, 20147 Milan,
Italy, Tax Code and VAT No. 04493920963
has requested the relevant authorisation
to carry out the Phase IIA clinical trial,
"Phase IIA, open label, dose ascending
study to determine the maximum
tolerated dose, safety and tolerability,
pharmacokinetics and pharmacodynamics
of a single dose of Lanreotide prf in
subjects with acromegaly previously
treated and controlled with either
Octreotide Lar or Lanreotide Autogel",
Prot. 8-55-52030-309, EudraCT Code 2014-
002389-62 (hereinafter the "Trial");

- the competent Ethics Committee has
issued its favourable opinion to issue
authorisation, in conformity with Leg.
Decree No. 211 of 24 June 2003, and
other laws in force to this regard, during

seduta del 14/10/2015 con verbale n. 9/2015;

– che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;

– che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell' Unita' Operativa di Endocrinologia 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 Via del Vespro, 127, Palermo, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del direttore generale Dr. Renato Li Donni

E

La società Chiltern International Srl (di seguito per brevità "CRO") con sede legale in Milano, Via Nizzoli n. 6, 20147, Italia, P.I. e C.F. n. 04493920963, in

the meeting on 14th October 2015, under Minutes No.9/2015;

– the Trial may only be started once the competent authority has communicated, within the terms of the law, any reasoned objections;

– the clinical trial on patients at all the facilities of Unita' Operativa di Endocrinologia of the Hospital may only be carried out in full respect of the dignity of humans and their fundamental rights, as detailed in the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments thereto, under the guidelines on "Good Clinical Practice" (GCP) issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by the same bodies), in implementing that called for, also under the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, in Oviedo on 4 April 1997, and, lastly, according to the contents of the Italian Codes on Medical and Healthcare Professional Ethics and the Regulations in force to this regard.

BETWEEN

L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" (hereinafter the "Hospital") with its registered office at Via del Vespro, 127, Palermo, Tax Code/VAT No. 05841790826, represented by the General Director, Dr Renato Li Donni

AND

The company Chiltern International Srl (hereinafter referred to as the "CRO"), having its registered office in Milan, Via Nizzoli n. 6, 20147, Italy, TAX Code and

persona del Procuratore Speciale, Dr Simona Cimbro, Manager Clinical Monitoring, che agisce per conto di Ipsen Innovation SAS, con sede principale in 65 quai George Gorse, 92100, Boulogne Billancourt, Francia, VAT No. FR90308197185 ("Promotore").

VAT Number 04493920963, in the person of its Special Attorney, Dr Simona Cimbro, Manager Clinical Monitoring, acting on behalf of Ipsen Pharma SAS, with a principal office located at 65 quai George Gorse, 92100, Boulogne Billancourt, France, VAT No. FR90308197185 ("Sponsor").

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

NOW THEREFORE, THE PARTIES HEREBY AGREE AND STIPULATE AS FOLLOWS

Art. 1
Premesse

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

Art. 1
Recitals

The Recitals and any Appendices constitute an integral part of this Agreement.

Art. 2
Referenti della sperimentazione

L'Azienda nomina quale responsabile della sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Prof. Carla Giordano, in servizio presso l'Unita' Operativa di Endocrinologia dell'Azienda in qualità di sperimentatore principale. Il referente tecnico scientifico della sperimentazione per conto del promotore sarà il Dr Mustafa Noor la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con isanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

Art. 2
Contacts for the Trial

The Hospital has appointed as the Trial manager, as indicated in the Recitals, following formal acceptance, Prof. Carla Giordano, in service at the Unita' Operativa di Endocrinologia of the Hospital, as the principal investigator. The scientific and technical contact for the Trial for the Sponsor will be Dr Mustafa Noor, who may appoint a project manager and have contact with the healthcare professionals in charge of planning and conducting the Trial in accordance with the provisions of the regulations referenced in the Recitals.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'Unita' Operativa di Endocrinologia dell'Azienda, da parte del personale del promotore o della CRO, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

The Hospital accepts the monitoring visits that will be carried out at the Unita' Operativa di Endocrinologia of the Hospital by the CRO, in order to verify that the trial is being carried out correctly.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite

The Hospital also agrees to additional audit visits that will be carried out at the

presso l'Unita' Operativa di Endocrinologia dell'Azienda, da parte del personale del promotore o della CRO, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

L'Azienda deve informare il Promotore nel caso in cui un'agenzia di regolamentazione o governativa le invii una notifica o conduca un'ispezione presso l'Azienda.

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 e dopo la notifica dell'approvazione al Promotore.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 2 pazienti entro dicembre 2015 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. 27 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, tramite la CRO. 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

Unita' Operativa di Endocrinologia of the Hospital, by the CRO, in order to verify that the Trial is being carried out correctly.

The Hospital must notify the Sponsor in the event a regulatory agency or government authority notifies it or conducts an inspection of the Hospital.

Art. 3

Start of Trial and number of patients

The Trial will start after the necessary authorisations in accordance with the current laws and internal regulations in force have been obtained and after the Sponsor, via the CRO, has been notified of the approval.

At the Hospital's Trial site, approximately 2 patients will be enrolled by December 2015 (estimated date). The maximum total number, at all participating sites around the world, will be no. 27 patients.

Since this is a multi-centre trial with competitive enrolment, the number of patients per site may vary, more or less, based on the enrolment capacity of each site. The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Trial site of the Hospital will need to be agreed upon in advance by the Investigator and the Sponsor, via the CRO. The Investigator is responsible for notifying the Ethics Committee if the number of patients is increased. It remains understood that any increase in the number of patients, under the above conditions, will not require an amendment to be made to this Agreement; the financial conditions for patients established in the Agreement will be applied to all additional patients.

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/CRO non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

L'Azienda deve interrompere l'arruolamento quando viene notificata per iscritto dal Promotore

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, 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

The CRO will communicate to the Investigator, in writing and in a timely manner, of the end date of enrolment, or if the total number of patients required internationally has been reached or that the scheduled deadlines have expired, and the Investigator will then be required to carry out the Trial only on those patients already enrolled on the date of said notification.

The Sponsor/CRO will not have any liability and will not receive any compensation for the patients enrolled by the Investigator, on his/her own initiative, beyond the maximum number agreed upon, or on a date following that of the communication of the interruption of enrolment.

The Hospital must stop recruitment when notified in writing by the Sponsor via the CRO.

Art. 4

Obligations of the Parties

4.1 The Sponsor will:

a) Provide under its own care and at its own expense, the Hospital via the Pharmacy (pursuant to Art. 20, paragraph 2, Leg. Decree No. 211/03 and subsequent amendments), with the investigational products (IMP and PeIMP, as called for by the protocol and in accordance with the definitions of the Ministerial Decree of 21 December 2007, in the quantities and according the procedures necessary to carry out the trial, packaged and labelled according to that described by the protocol and by the applicable laws. The drugs must be accompanied by regular transport documents reporting the

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, tramite la CRO, si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

b) A corrispondere all'azienda quanto segue:

- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione, per ogni

description of the products, the quantities, the preparation lot, the expiry date, the reference to the investigational protocol, the department for which they are intended, the name of the trial manager.

The Hospital Pharmacy must ensure the proper storage of the investigational product, adopting all necessary measures, in order to distribute it to the principal investigator, who will become the consignee after assuming his/her position. The consignee will be responsible for keeping an appropriate registry for all incoming and outgoing products, which will be constantly updated.

The Hospital will use the investigational products provided by the Sponsor only and exclusively for the purposes of the Trial, also working to return to the Sponsor the remaining volumes at the end of the Trial, with delivery expenses being paid by the Sponsor. The Hospital pharmacy will ensure the appropriate storage of the investigational products, adopting all necessary measures.

The Sponsor will also ensure the removal of any unused or partially used drugs, or any expired drugs, during the carrying out of the Trial. To carry out the Trial, the Sponsor, via the CRO, also undertakes to provide, free of charge, the case report forms (if in hard copy format) and any other materials required for the Trial or, in any case, necessary for carrying out the Trial.

b) To pay to the Hospital the following:

- To cover the costs arising from and/or generated by the Trial, for each eligible

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, tramite la CRO, 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 € 9.700,00 + IVA.

Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.

c) I pagamenti approvati per lo Studio e i relativi servizi che devono essere condotti dall'Azienda e dallo Sperimentatore sono forniti nel budget allegato al presente documento come Allegato 1 e incorporato a titolo di riferimento ("Allegato 2").

- Il promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso

and assessable patient enrolled and treated according to the Protocol, and for whom the relevant CRF (Case Report Form) will be completed and deemed valid by the Sponsor, via the CRO, the amounts indicated below, based on the activities carried out (amounts in euros, excluding VAT). The maximum compensation (or the hypothetical maximum, based on the number of treatment cycles, etc.) per completed and assessable patient will be € 9,700.00 + VAT.

These amounts include any costs for exams and/or procedures explicitly called for by the Protocol.

c) The approved payments for the Study and related services to be conducted by Institution and Investigator are provided for in the budget attached hereto as Appendix 2 and incorporated by reference herein ("Appendix 2").

- The Sponsor, via the CRO, will also reimburse the Hospital for all additional costs arising from medical/diagnostic activities which are not required by the Protocol or subsequent amendments to the Protocol and which are not already covered and listed above, where said activities become essential following change in the clinical status of a patient caused by the Trial. Reimbursement will be made only on the condition that these activities and the corresponding costs as per the Hospital's fee schedule are promptly communicated, justified and documented in writing to the CRO (while maintaining the patient's anonymity).

There will be no payment, with the exception of the payment for the fixed expenses, in the event of breach of the inclusion criteria and in any case for

<p>di non corretta e completa osservanza del protocollo.</p> <p>Gli importi di cui al presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal promotore da inviare ai seguenti indirizzi:</p> <p>– Segreteria amministrativa comitato etico.</p> <p>Il Promotore, tramite la CRO, provvederà a saldare la fattura emessa dall'azienda entro 60 giorni mediante bonifico.</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.</p> <p>Lo Sperimentatore, tramite la CRO, 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 conformemente al protocollo.</p> <p>L'Azienda deve rispettare tutte le leggi, linee guida, norme e i regolamenti applicabili a livello internazionale e locale, includendo ma non limitandosi alle GCP dell'ICH, OECD.</p> <p>L'Azienda deve rispettare tutte le leggi sulla privacy, includendo senza limite alcuno la direttiva europea sulla privacy dei dati.</p> <p>L'Azienda deve rispettare tutti gli standard professionali della pratica medica.</p>	<p>incorrect or incomplete observance of the protocol.</p> <p>The amounts under this article will be paid to the Hospital following the issuing of regular invoices by the same, based on the statements submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:</p> <p>– Administrative Secretary of the Ethics Committee.</p> <p>The Sponsor, via the CRO, will pay the invoices issued by the Hospital within 60 days, via bank wire.</p> <p>4.2 The Hospital and the Investigator will observe all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee's opinion.</p> <p>The Investigator will also keep the Sponsor, via the CRO, and the Independent Ethics Committee informed of the progress of the Trial and will notify said parties of the occurrence of any serious adverse events or side effects during the trial that may be directly or indirectly connected to the administration of the investigational Drug, in accordance with the protocol.</p> <p>Hospital shall comply with all applicable international and local laws, guidelines, rules and regulations including but not limited to ICH-GCP, OECD.</p> <p>Hospital shall comply with all privacy laws, including without limitation European Data Privacy Directive.</p> <p>Hospital should comply with all professional standards of medical practice.</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 dalla CRO). La CRO ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

Art. 5

Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della deliberazione del garante (del. n. 52 del 24 luglio 2008) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'azienda è titolare è il responsabile della sperimentazione o sperimentatore di cui al precedente Art. 2.

Il responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente così come un'autorizzazione scritta all'uso e alla divulgazione delle informazioni personali del paziente ai sensi delle leggi, delle norme e dei regolamenti applicabili che dovranno essere prestati 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

The documentation pertaining to the Trial remaining in the Hospital's possession will be retained for the period required by the laws in force (or for a period of time greater than that expressly required by the CRO). The CRO is required to communicate to the Hospital the end of the storage obligation.

Art. 5

Responsibilities for the Processing of Patient Personal Data

Pursuant to and under the effects of Leg. Decree No. 196/2003 "Personal Data Protection Code", as well as the Resolution of the Guarantor (No. 52 of 24 July 2008), the Hospital and the Sponsor are, each under their own competence, the autonomous owners of the data processing operations related to carrying out the Trial that is the subject of this Agreement.

The Supervisor for the processing of the data of which the Hospital is the holder is the Trial Manager or Investigator as per preceding Art. 2.

Before starting the Trial, the Trial Manager must obtain the written informed consent from the patient and a written authorisation to use and disclose a patient personal information in accordance with applicable laws, rules and regulations; this consent must also be provided pursuant to Legislative Decree No. 196/03.

The Hospital will be responsible for retaining this document.

Art. 6

Personal Data of the Parties

The Parties acknowledge that Decree Law No. 201 of 6 December 2011, converted with amendments, from Law No. 214 of 22

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

L'Azienda deve assicurare che tutte le informazioni riguardanti lo Studio che vengono divulgate dal Promotore/CRO, compreso il farmaco dello Studio, siano riservate. L'Azienda deve utilizzare le informazioni riservate esclusivamente per eseguire lo Studio e per nessun altro scopo.

L'Azienda deve garantire che le informazioni riservate siano divulgate solo al personale dello Studio che ha necessità di esserne informato per lo svolgimento dello Studio e che ha firmato accordi di riservatezza che contengono termini restrittivi come quelli richiesti nella presente Convenzione.

Le informazioni riservate del Promotore e dalla CRO restano riservate e di proprietà del Promotore e della CRO rispettivamente.

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, si impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore/CRO per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore/CRO, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro

December 2011, re-establishes the definition of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that data belonging to "companies, entities and associations" is not considered personal data and that the later will not be considered "interested parties", in the application of the Code.

Art. 7

Confidentiality, Non-disclosure, data publication policy, property of the data and results

The Hospital must ensure that all information regarding the Study that is disclosed by Sponsor/CRO including the Study drug is kept confidential. Hospital must use confidential information solely to perform the Study and for no other purpose.

The Hospital must ensure that confidential information is only disclosed to Study staff who have a need to know for the performance of the Study and who have signed confidentiality agreements containing terms as restrictive as those required in this Agreement.

Sponsor and CRO confidential information shall remain the confidential and proprietary property of the Sponsor and CRO respectively.

Except for what regulated by this Article 7, the Hospital, also pursuant to Art. 1.16 and 1.21 of the GCP, implemented under the Ministerial Decree of 15 July 1997, will maintain the secrecy of all data, news and information provided by the Sponsor/CRO in order to carry out the Trial and not disclose it to anyone, unless prior written consent of the Sponsor/CRO has been provided, also ensuring that the same is not used for any purpose other than that inherent to the Trial.

scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.

L'Azienda si impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni. Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

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

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

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

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,

The Hospital will also extend this obligation to the Investigators and to any other person who, for any reason, comes across this data, news, and information. With the above remaining in force, the following disclosure of the Confidential Information is authorised:

- for Ethics Committee members;
- for regulatory authorities;
- if the information must be made public pursuant to a provision under an imperative law or by order of a public authority, as long as the Hospital provides timely notice to the CRO;
- if the information enters the public domain by the Sponsor/CRO.

Since the ultimate objective of the Trial is to improve knowledge about the disease, the investigational active ingredient, as well as its risk/benefit ratio for the patient, the Parties agree on the need to guarantee the most ample dissemination and disclosure of the results in a coherent and responsible manner.

The Sponsor, also pursuant to Circular of the Ministry of Health No. 6 of 2 September 2002, is required to make public the results of the Trial, in a timely manner, as soon as they are available from all of the sites that took part in the same and, in any case, not more than 12 months following its conclusion, using the same specific section of the National Monitoring Centre for Clinical Trials.

The Investigator, pursuant to Art. 5, paragraph 3. c) of the Decree of 12 May 2006, must be guaranteed the right to the dissemination and publication of the

nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del promotore, diversi da quelli contenuti nel protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore.

Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti.

Se tale pubblicazione non avviene entro dodici mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.

A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo sperimentatore dovrà fornire al promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

In questo contesto, si applicherà il Codice sulla Proprietà Intellettuale italiano (D.L. n. 30 del 10 febbraio 2005 (e le successive modifiche e integrazioni), che regola e tutela i Diritti sulla Proprietà Intellettuale.

results and, in respect of the provisions in force, with regard to the confidentiality of sensitive data and patent protection, there must not be any limitations to dissemination and publication by the Sponsor, other than those contained in the protocol that has been approved and signed by the Investigator.

Since the Trial is being carried out at numerous sites internationally, based on scientific standards, the publication of the results obtained at individual Trial Sites may not take place before the first multi-centre publication, such that all of the data from all of the participating sites has been received, processed, and analysed.

If this publication does not take place within twelve months of the complete closure of the Trial, the Investigator may present or publish the results obtained at the Hospital, following the prior consent of the Sponsor; consent may not be refused without reasonable justifications.

To this regard, before any publication or disclosure of the results, the Investigator will need to provide the Sponsor, within 60 days of the submission of the publication and/or presentation, with a draft of the publication and/or presentation (whether this is for a presentation at a congress, or written articles).

The Italian Intellectual Property Code (Legislative Decree n. 30 of 10 February 2005 (and its following modifications and integrations) that regulates and protects Intellectual Property Rights, shall apply.

Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo e le eventuali modifiche di fatto proposte dal Promotore saranno incorporate, a condizione che non alterino il valore scientifico del materiale. Il Promotore, e avrà inoltre il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione di sessanta (60) giorni per sottoporre una domanda di brevetto ai sensi del paragrafo 16.1 del Protocollo qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.

Tutte le invenzioni, le scoperte o i miglioramenti concepiti o messi in pratica a seguito dell'esecuzione dello Studio da parte dell'Azienda, dello Sperimentatore o del personale dello studio in conformità alla convenzione o altro know-how (brevettabile o meno), sviluppati in base alla convenzione saranno di proprietà del Promotore. L'Azienda deve notificare tempestivamente al Promotore tutte le invenzioni, scoperte o i miglioramenti.

Il Promotore sarà il titolare di tutti i dati dello Studio.

L'Azienda accetta e dichiara di assegnare completamente al Promotore tutte le invenzioni, le scoperte o i miglioramenti e farà in modo che lo Sperimentatore Principale e i collaboratori assegnino tutte le invenzioni, le scoperte o i miglioramenti al Promotore.

L'Azienda deve assicurare che, insieme allo Sperimentatore e al personale dello studio, ci sia cooperazione e si intraprendano azioni in base a ciò che il Promotore consideri necessario o appropriato per perfezionare la proprietà del Promotore su invenzioni, scoperte o miglioramenti e ottenere il brevetto o

The Sponsor will have a period of 45 days as from receipt of the final proposed manuscript in order to review it and any factual amendments proposed by Sponsor will be incorporated, provided that they do not alter the scientific value of the material. The Sponsor will also have the right, during this same period of time, to postpone the publication or the disclosure by sixty (60) days to file patent application in accordance with section 16.1 of the Protocol, if, following the review of the final manuscript, elements are found that could support patent protection.

All inventions, discoveries or improvements conceived or reduced to practice as a result of Hospital, Investigator or study staff performance of the study pursuant to the agreement or other know-how (whether or not patentable) developed under the agreement will be the property of the Sponsor. The Hospital must promptly notify the Sponsor of any inventions, discoveries or improvements.

The Sponsor shall own all Study data.

The Hospital agrees and hereby does fully assign to sponsor all inventions, discoveries or improvements and shall ensure that Principal Investigator and collaborators assign all inventions, discoveries or improvements to sponsor.

The Hospital shall ensure that it and Investigator and study staff cooperate and take actions as sponsor deems necessary or appropriate to perfect Sponsor's ownership of Sponsor's inventions discoveries or improvements and obtain patent or other proprietary protection in Sponsor's name.

altre tutele della proprietà a nome del Promotore.

Art. 8

Copertura assicurativa

Si dà atto che il promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla sperimentazione.

Il promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa HDI Gerling una polizza di assicurazione responsabilità civile sperimentazioni cliniche in Italia n. 390-01587333-14025.

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

Solo il Promotore e la CRO si riservano 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 della CRO.

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

Art. 8

Insurance cover

It is acknowledged that the Sponsor, in conformity with the law in force, has taken out an appropriate civil liability insurance policy, to cover death and all temporary and/or permanent disabilities incurred by patients involved in the trial or any other personal injury that may be reimbursed and is attributable to the civil liability of all subjects taking part in the Trial.

The Sponsor has taken out, with the insurance company, HDI Gerling a civil liability insurance policy for clinical trials in Italy No. 390-01587333-14025.

Art. 9

Effective Date of the Agreement

The Parties agree that this document will take effect on the date of the last signature thereon and will remain effective until the formal closure of the trial site at the Hospital.

Art. 10

Withdrawal - Early Termination

Only the Sponsor and CRO reserve the right, at any time, with 30 days' written notice, to withdraw from the Agreement itself. Such notice will be sent by registered letter with return receipt and will be effective upon the date of receipt by the CRO.

Each of the Parties to this Agreement reserves the right to discontinue the Trial with immediate effect due to serious, documented breaches by the Counter-Party and at any time if it has a valid,

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.

Il Promotore o la CRO ha facoltà di risolvere la convenzione laddove non si trovi un sostituto allo Sperimentatore che sia accettabile per il Promotore.

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

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Art. 13

Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite

documented reason to believe that continuation of the Trial may pose an unacceptable risk to the patients involved. In such a case, the Investigator and/or the Hospital will bring all activities which have not yet been completed to a close, working to ensure the maximum level of patient protection.

The Sponsor or the CRO can terminate if replacement Investigator acceptable to Sponsor is not found.

If the Trial ends early, the Sponsor will reimburse the Hospital for any expenses incurred and will pay the amounts effectively due and payable up to that time.

Art. 11

Registration and stamp duties

This Agreement is subject to registration only in the event of use. Stamp duty is payable by the Sponsor.

Art. 12

Court with jurisdiction and applicable law

This Agreement is subject to applicable laws of the Republic of Italy. Any dispute arising from the application and interpretation of this Agreement will be under the full jurisdiction of the Court of Palermo, hereby expressly excluding any other general or optional Court.

Art. 13

Amendments and additions

Any amendments to this Agreement may be made, upon Agreement between the Parties, only through the drafting of appropriate written amendments. The

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

Art. 14

Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi ed obblighi delle parti

La CRO 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 o dalla CRO.

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.

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 commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore o la CRO.

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

Art. 15

Parties reciprocally acknowledge that the Agreement has been negotiated in all its parts and, therefore, the provisions under Articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.

Art. 14

Prevention of corruption, observance of the law and obligations by the Parties

The CRO and the Hospital agree that the provisions of this Agreement do not constitute, nor may they constitute an incentive or payment for any intention - past, present, or future - to prescribe, manage, purchase, pay, reimburse, authorize, approve, provide any product or service sold or made available by the Sponsor or the CRO.

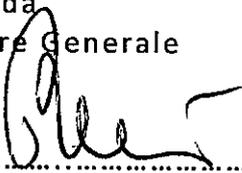
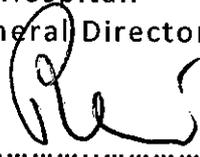
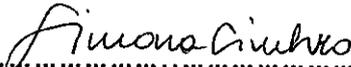
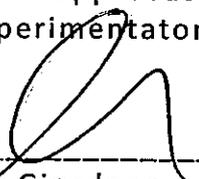
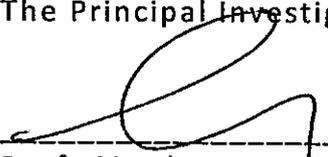
The Hospital recognizes that any support and/or payment by the CRO is and will remain independent of any decision by the Hospital related to the selection of the medicinal products made by the physicians and/or pharmacists who work for and at the Hospital.

The Parties agree that they will not pay for or promise payment and/or authorize payment, whether directly or indirectly, in any amount, nor will they provide or promise to provide, or authorize the donation of objects of value, to any public official, physician, or person associated with a healthcare organization, in order to obtain or maintain a commercial activity or in order to ensure any improper benefits for the Sponsor or the CRO.

The Hospital declares and guarantees that it will respect Italian law as regards anti-corruption.

Art. 15

Interdizione	Debarment
<p>L'Azienda, a nome di se stessa e del proprio Personale della Ricerca, e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono che né gli stessi, né alcuna altra persona incaricata di eseguire lo Studio ai sensi della presente Convenzione (i) sono stati in passato radiati, interdetti, squalificati o comunque hanno avuto una revoca del proprio diritto di condurre studi clinici dall'Ordine dei Medici della provincia competente o qualsiasi autorità/organizzazione nazionale, straniera o internazionale, (ii) sono a conoscenza dell'apertura di eventuali procedimenti che comportano la propria squalifica, deregistrazione o decadenza, o (iii) sono stati accusati di crimini con conseguente revoca di tale diritto. L'Azienda, a nome di se stessa e del proprio Personale della Ricerca, e lo Sperimentatore devono informare Chiltern e/o il Promotore senza ritardo laddove venga annunciata qualsiasi revoca, cancellazione o decadenza durante lo Studio e per un anno a seguire.</p>	<p>The Hospital, on behalf of itself and its Research Staff, and Investigator each represent and warrant that neither it/he/she, nor any other person retained by it/he/she to perform the Study pursuant to this Agreement (i) has previously been "struck-off", debarred, deregistered or otherwise had it/his/her right to conduct clinical studies revoked by the relevant province Medical Society or any national, foreign or international authority/organization, (ii) is aware of the initiation of any proceedings involving his/her disqualification, deregistration or debarment, or (iii) has been charged with crimes resulting in the revoking of such right.</p>
<p style="text-align: center;">Art. 16 Disposizioni varie</p> <p>Il rapporto tra le Parti è quello di contraenti indipendenti. Nessuna delle Parti deve vincolare o agire per conto dell'altra parte senza il consenso scritto. La presente Convenzione non crea un rapporto di datore di lavoro/dipendente.</p> <p>L'Azienda non può assegnare il contratto senza il consenso del Promotore. Qualsiasi tentativo di assegnazione sarà nullo e inefficace.</p> <p>Il Promotore può assegnare il contratto senza il consenso dell'Azienda. Nessuna assegnazione deve esonerare una parte dei propri obblighi ai sensi della presente Convenzione.</p>	<p>Hospital, on behalf of itself and its Research Staff, and Investigator shall inform Chiltern and/or the Sponsor without delay should any revocation, deregistration or debarment be announced during the Study and for one year thereafter.</p> <p style="text-align: center;">Art. 16 Miscellaneous</p> <p>The relationship between the Parties is that of independent contractors. Neither Party shall bind or act on behalf of the other party without written consent. The agreement does not create an employer/employee relationship.</p> <p>Hospital may not assign the contract without Sponsor's consent. Any attempted assign shall be null and void.</p> <p>Sponsor may assign the contract without the Hospital's consent. No assignment shall relieve a party of its obligations under this Agreement.</p>

<p>L'Azienda e lo Sperimentatore non devono condurre altri studi che impediscono loro di eseguire lo Studio.</p> <p>L'Azienda e lo Sperimentatore non saranno in violazione di termini legati alle condizioni di qualsiasi accordo relativo a servizi o impiego, stipulando la Convenzione con la CRO.</p> <p>Letto, approvato e sottoscritto</p> <p>p. l'Azienda Il Direttore Generale</p>  <p>.....</p> <p>Data 10.12.2015</p> <p>p. il CRO Il Procuratore Speciale</p>  <p>.....</p> <p>Manager Clinical Monitoring Dott.ssa Simona Cimbro Data: 20 NOV 2015</p>	<p>The Hospital and Investigator shall not conduct other studies which will prevent them from performing the Study.</p> <p>The Hospital and Investigator will not be in violation of any terms of conditions of any agreement for services or employment by entering into the Agreement with CRO.</p> <p>Read, approved and signed</p> <p>for the Hospital. The General Director</p>  <p>.....</p> <p>Date 10.12.2015</p> <p>for the CRO The Special Attorney</p>  <p>.....</p> <p>Manager Clinical Monitoring Dr Simona Cimbro Date: 20 NOV 2015</p>
<p>Letto e approvato Lo Sperimentatore Principale</p>  <p>.....</p> <p>Prof. Giordano Data: 9-12-15</p>	<p>Read and accepted The Principal Investigator</p>  <p>.....</p> <p>Prof. Giordano Date: 9-12-15</p>

Allegato 1
Termini per l'accesso elettronico

Allo Sperimentatore e alle altre persone presso l'Azienda come ma non limitatamente il Personale di Ricerca possono essere assegnati i nomi utente e le password ("Utenti autorizzati") per facilitare l'immissione dei dati nel sistema elettronico di acquisizione dei dati pertinenti allo Studio ("Sistemi"). I nomi utente e le password vengono forniti all'Azienda, allo Sperimentatore e agli Utenti autorizzati del centro dietro l'accordo del loro consenso all'obbligo del rispetto delle seguenti Termini e Condizioni.

Gli Utenti autorizzati forniranno alla CRO alcune informazioni di registrazione, compresi nome, indirizzo, recapito telefonico e indirizzo e-mail, che devono essere accurati e mantenuti aggiornati. Ciascun Utente autorizzato riconosce di essere imputabile e responsabile di tutte le azioni iniziate con la sua firma elettronica. Gli Utenti autorizzati non possono (a) selezionare o utilizzare il nome utente o la password di un'altra persona allo scopo di impersonarla; (b) utilizzare il nome utente o la password a cui ha diritto un'altra persona senza l'autorizzazione della medesima, o (c) permettere a terzi di utilizzare il loro nome utente e/o password. Gli Utenti autorizzati convengono di tenere riservati il nome utente e/o la password e di notificare immediatamente a Chiltern (a) se sussiste un motivo qualsiasi per ritenere che il nome utente e/o la password assegnati siano stati divulgati in modo improprio o altrimenti compromessi, (b) qualsiasi utilizzo non autorizzato, noto o sospetto, del nome utente e/o della password, oppure (c) qualsiasi violazione, nota o sospetta, della sicurezza, ivi compresi perdita,

Appendix 1
Electronic Access Terms and Conditions

The Principal Investigator and others at the Hospital may be granted usernames and passwords ("Authorized Users") to facilitate the entry of Study data into the electronic data capture system applicable to the Study ("Systems"). The usernames and passwords are provided in exchange for the agreement of the Hospital, Principal Investigator, and site Authorized Users obligation to adhere to the following Terms and Condition.

Authorized Users will provide to CRO certain registration information including name, address, phone number, and email address all of which must be accurate and kept current. Each Authorized User acknowledges that he/she is accountable and responsible for all actions initiated under his/her electronic signature. Authorized Users may not (a) select or use a username or password of another person with the intent to impersonate that person; (b) use a username or password in which another person has rights without such person's authorization, or (c) permit any third party to use his or her username and/or password. Authorized Users agree to keep assigned usernames and/or passwords confidential and to immediately notify Chiltern (a) if there is any reason to believe an assigned username and/or password has been improperly disclosed or otherwise compromised, (b) of any known or suspected unauthorized use(s) of a username and/or password, or (c) any known or suspected breach of security, including loss, theft, or unauthorized use of a username and/or password.

furto o uso non autorizzato di un nome utente e/o di una password.

Fatta eccezione per quanto espressamente qui autorizzato, gli Utenti autorizzati non dovranno né trasferire né permettere l'uso o l'accesso ai Sistemi a terzi. Gli Utenti autorizzati, l'Istituzione e lo Sperimentatore utilizzeranno i Sistemi esclusivamente per fini legali e conformi alla presente Convenzione. Gli Utenti autorizzati e l'Istituzione non ospiteranno i Sistemi nei propri server o in quelli di terzi agenti per loro conto. L'Istituzione e gli Utenti autorizzati non disassembleranno, decompileranno né sottoporranno a ingegnerizzazione inversa (reverse engineering) i Sistemi in qualsiasi modo. L'Istituzione e gli Utenti autorizzati non copieranno, miglioreranno, modificheranno o creeranno lavori generati in base ai Sistemi, né divulgheranno i risultati delle valutazioni di riferimento riguardanti le prestazioni dei Sistemi a terzi senza il preventivo consenso scritto del titolare dei Sistemi. L'Istituzione e gli Utenti autorizzati non trasferiranno, venderanno, rivenderanno, forniranno, distribuiranno o concederanno in sublicenza la Licenza a qualsiasi altra terza parte.

La mancata osservanza di quanto sopra menzionato costituirà una violazione della presente Convenzione, che potrà avere quale conseguenza la cessazione immediata dell'accesso al Sistema da parte dell'Utente autorizzato o dell'Istituzione.

Except as expressly authorized herein, Authorized Users shall neither transfer nor permit the use of or access to the Systems by any third party. Authorized Users, the Hospital, and Principal Investigator shall use the Systems only for lawful purposes and in accordance with this Agreement. Authorized Users and the Hospital shall not self-host the Systems on its own servers or those of any third party on its behalf. The Hospital and its Authorized Users shall not reverse engineer, disassemble or decompile the Systems in any manner. The Hospital and its Authorized Users shall not copy, enhance, modify, or create derivative works based on the Systems or disclose the results of Systems performance benchmarks to any third party without the Systems owner's prior written consent. The Hospital and Authorized Users shall not transfer, sell, resell, give, distribute or sublicense the License to any other party.

Failure to comply with the foregoing shall constitute a breach of this Agreement, which may result in immediate termination of an Authorized User's or the Hospital's access to the System.

Allegato B: Preventivo

DEFINIZIONI:

"Paziente valutabile" – Un paziente dello Studio sottoposto a screening ed arruolato in conformità al Protocollo, che ha ricevuto una dose di medicinale sperimentale e aderito alle procedure richieste dal Protocollo. Tale termine include i pazienti dello Studio ritirati a causa di eventi avversi o per qualsiasi altro motivo che esuli dalla responsabilità dell'Azienda e/o dello Sperimentatore o i pazienti dello Studio ritirati per decesso durante lo stesso. Tutte le indagini sono state registrate nella scheda elettronica di raccolta dati ("eCRF") e tutte le richieste di delucidazioni avanzate dallo Sponsor o sorte in seguito al monitoraggio da parte della CRO sono state chiarite.

"Violatore del Protocollo" – Un paziente dello Studio arruolato nello stesso alla visita 2 ma che non ha soddisfatto tutti i criteri di inclusione o ha soddisfatto uno dei criteri di esclusione o che non viene studiato in conformità al Protocollo nel corso dello Studio.

"Screen Failure" – Pazienti dello Studio sottoposti a visita di screening che, successivamente al periodo di screening previsto dal Protocollo, non hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità che consentivano loro di essere arruolati alla visita 2 oppure pazienti che, successivamente al periodo di screening previsto dal Protocollo, hanno deciso di non partecipare ulteriormente allo Studio e hanno ritirato il loro consenso prima di essere arruolati alla visita 2.

1. Pagamento per visita

(a) A titolo di corrispettivo per l'adempimento della presente Convenzione da parte dell'Azienda, al ricevimento dei fondi da parte dello Sponsor, CRO si impegna a versare una remunerazione, che sarà calcolata in base a quanto di seguito indicato (di seguito la "Remunerazione"):

Tutti gli importi sono pagabili per tipo di visita completata per paziente dello Studio.

Numero della Visita	Compenso
Visita 1 (Screening)	900,00 €
Visita 2	1.100,00 €

Appendix 2: Budget

DEFINITIONS:

"Evaluable Patient" – A Study patient who was screened and enrolled in accordance with the Protocol, received one dose of study medication and adhered with the procedures requested by the Protocol. This includes Study patients who are withdrawn by reason of adverse event or any other reason that is not the responsibility of Hospital and/or Investigator or Study patients who withdraw due to death, during the Study. All investigations have been entered into the electronic case report form ("eCRF") and all queries arising from Sponsor or CRO's monitoring were clarified.

"Protocol Violator" – A Study patient who was enrolled into the Study at visit 2 but who failed to meet all of the inclusion criteria or who met one of the exclusion criteria or who is not studied according to the Protocol during the course of the Study.

"Screen Failures" – Screened study patients who, following the Protocol screening period, did not fulfil Protocol Eligibility criteria that allowed them to be enrolled at visit 2 or patients who, following the Protocol screening period decided not to participate further in the study and withdrew their consent prior to being enrolled at visit 2.

1. Payment Per Visit

a) In consideration of the performance of Institution under this Agreement, CRO, upon receipt of funds from Sponsor, agrees to pay the remuneration which shall be calculated on the following basis (hereinafter referred to as "Remuneration"):

All fees payable for a completed visit type per Study patient :

Visit Number	Investigator Fees
Visit 1 (Screening)	900,00 €
Visit 2	1.100,00 €

Visita 3	300,00 €
Visita 4	200,00 €
Visita 5	700,00 €
Visita 6	350,00 €
Visita 7	350,00 €
Visita 8	700,00 €
Visita 9	350,00 €
Visita 10	400,00 €
Visita 11	350,00 €
Visita 12	700,00 €
Visita 13	400,00 €
Visita 14	500,00 €
Visita 15	400,00 €
Visita 16	500,00 €
Visita 17	400,00 €
Visita 18 (EOS o EW)	1.100,00 €
Totale per PAZIENTE	9.700,00 €

Visit 3	300,00 €
Visit 4	200,00 €
Visit 5	700,00 €
Visit 6	350,00 €
Visit 7	350,00 €
Visit 8	700,00 €
Visit 9	350,00 €
Visit 10	400,00 €
Visit 11	350,00 €
Visit 12	700,00 €
Visit 13	400,00 €
Visit 14	500,00 €
Visit 15	400,00 €
Visit 16	500,00 €
Visit 17	400,00 €
Visit 18 (EOS or EW)	1.100,00 €
Total per study PATIENT	9.700,00 €

(b) Per ciascun Paziente valutabile, il pagamento sarà effettuato in base alle visite effettive eseguite e ai dati valutabili ottenuti e immessi correttamente nell'eCRF.

(c) L'Azienda comprende e conviene che la Remunerazione e gli importi sopra coprono tutti i compensi spettanti all'Istituzione inclusi i costi della Farmacia e qualunque costo che l'Azienda possa eventualmente attribuire allo Sperimentatore e/o al Personale di ricerca e qualsiasi costo e spesa sostenuti dall'Azienda ai sensi della presente Convenzione.

(d) Resta inteso e concordato che la CRO non verserà alcuna Remunerazione per le visite eseguite dopo lo screening su pazienti della Sperimentazione che non soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione del Protocollo o in relazione ai quali siano state attuate serie deviazioni dal Protocollo.

2. Violatori del Protocollo
 Per i Violatori del Protocollo non sarà corrisposto alcun pagamento.

3. Screen Failure
 Per ogni Paziente, sino ad un massimo di 3, che soddisfi i criteri dello Screen Failure precedenti, sarà corrisposto un pagamento di Euro novecento

b) For each Evaluable Patient, payment will be made according to actual visits performed and the evaluable data produced and entered correctly in the eCRF.

c) Hospital understand and agree that Remuneration and amounts mentioned above covers any and all fees to Hospital, including Pharmacy and any costs which are to be allocated by Hospital to Research Staff, if any and costs and expenses to be incurred by Hospital under this Agreement

d) It is understood and agreed that no Remuneration will be paid by CRO for any visits performed after screening in relation to any Study patient who does not conform to the Protocol's inclusion and exclusion criteria or in relation to whom serious deviations from the Protocol have been made.

2. Protocol Violators
 There will be no payment for Protocol Violators.

3. Screen Failures
 For each Patient, to a maximum of 3 patients, who meets the criteria of Screen Failure above, a payment will be made of 900 € upon the correct entry of their Pre-screening and Screening data in the eCRF. Further screen failures must be

<p>€900,00 al corretto inserimento dei dati di Pre-screening e Screening nell'eCRF. Ulteriori casi di Screen Failure dovranno essere discussi insieme a Chiltern prima che il pagamento possa essere confermato.</p> <p>4. Trasferimento dei costi</p> <p>(a) Costo del Comitato Etico I costi del Comitato Etico saranno pagati a seguito di ricevimento di Chiltern della fattura emessa dall'Istituzione che dovrà essere accompagnata dalle rispettive ricevute o accurata documentazione appropriatamente evidenziata.</p> <p>(b) Spese di viaggio dei Pazienti della Sperimentazione Le spese di viaggio ed i costi associati e le spese vive (es. parcheggio) saranno rimborsate per un <u>massimo di 50€ per la visita 1 e dalla visita 3 alla visita 18, e per un massimo di 80€ per la visita 2 (ospedalizzazione) a seguito di ricevuta da parte della CRO della fattura da parte dell'Azienda che dovrà essere supportata da documentazione appropriata. Spese superiori alle cifre sopra menzionate per visita potranno essere rimborsate soltanto a seguito di approvazione scritta ottenuta dalla CRO.</u></p> <p>(c) Costo dell'ospedalizzazione L'Azienda sarà rimborsata per l'ospedalizzazione dei pazienti alla Visita 2, per una somma di 1000 Euro per paziente.</p> <p>5. Spese generali, IVA e altre imposte, costi e importi fissi</p> <p>(a) Se applicabile, l'IVA sarà indicata distintamente sulla fattura</p> <p>(b) Tutte le altre imposte, costi e importi fissi sono inclusi nei pagamenti sopra indicati. Tutti i corrispettivi indicati includono le spese generali sostenute dall'Azienda e/o dallo Sperimentatore, i costi della Farmacia.</p> <p>6. Termini di pagamento</p> <p>(a) Le fatture per tutti i compensi e i costi correlati allo Studio saranno presentate almeno trimestralmente. Per una determinata visita, il corrispettivo sarà versato nel caso in cui la stessa sia interamente monitorata e validata. Tutte le fatture saranno presentate alla CRO 6 mesi dopo la chiusura del database. La CRO si riserva il diritto di non saldare le fatture presentate dopo questo periodo.</p>	<p>discussed with Chiltern before payment is confirmed.</p> <p>4. Pass Through Costs</p> <p>(a) Ethics Committee Costs Ethics Committee costs will be paid upon Chiltern's receipt of an invoice from Institution which shall be accompanied by respective receipts or any other accurate and appropriate evidenced documents.</p> <p>(b) Study Patient Travel Costs Study patient travel expenses and associated other reasonable out of pocket expenses (e.g. parking) will be paid to a <u>maximum of 50€ for visit 1 and visit 3 to visit 18</u> and to a <u>maximum of 80€ for visit 2</u> (hospitalization visit) upon CRO's receipt of an invoice from Hospital which shall be supported by appropriate documentation. Higher expenses exceeding the above mentioned amounts per visit can only be reimbursed if for an individual Study patient once prior written approval from CRO is obtained.</p> <p>(c) Hospitalisation fee Hospital will be reimbursed for the hospitalisation of patients at Visit 2 of an amount equal to 1.000 Euro/ per patient.</p> <p>5. Overheads, VAT and other taxes, costs & fixed amounts</p> <p>(a) VAT, if applicable, shall be shown separately on invoice</p> <p>(b) All other taxes, costs and fixed amounts are included in the above payments. All fees, above, are inclusive of any overheads incurred by the Hospital and or Investigator, pharmacy fees.</p> <p>6. Payment Terms</p> <p>a) Invoices for all Study related fees and costs shall be submitted at least quarterly. The fee for a given visit is payable if the visit is completely monitored and validated. All invoices shall be submitted to CRO 6 months after database lock. CRO reserves the right not to pay an invoice which is submitted after this period.</p>
--	---

(b) Il pagamento finale sarà corrisposto quando lo Sperimentatore avrà:

- (i) ultimato lo Studio;
- (ii) giustificato in modo soddisfacente tutte le quantità di Farmaco sperimentale non utilizzate;
- (iii) completato un eCRF per ciascun paziente dello Studio; e
- (iv) risposto in modo soddisfacente a tutte le richieste di delucidazioni di CRO in merito allo Studio,

(c) Il presente progetto è sponsorizzato da un cliente della CRO, e pertanto si conviene che tutti i pagamenti previsti dalla presente Convenzione saranno effettuati solo al ricevimento, da parte della CRO, dei fondi appropriati. A scanso di equivoci, la CRO si adopererà al meglio per riscuotere tali fondi al più presto possibile, in tempi ragionevoli.

(d) Se lo Studio termina prematuramente per qualsivoglia motivo e l'Istituzione ha ricevuto pagamenti per un importo superiore alla Remunerazione effettiva da calcolarsi in base alla formula fornita nella sezione 1a) sino all'interruzione della Sperimentazione clinica, l'Istituzione dovrà rimborsare tempestivamente eventuali pagamenti in eccesso a Chiltern entro trenta (30) giorni dalla data effettiva di conclusione della presente Convenzione.

(e) Al ricevimento dei fondi dal Promotore, la CRO corrisponderà la Remunerazione sopra specificata all'Azienda mediante bonifico bancario sul seguente conto bancario, entro 45 giorni dal ricevimento della fattura.

Coordinate bancarie:

Nome dell'intestatario o del conto:	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Nome della banca:	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.,
Codice banca:	N/A
Codice conto/IBAN:	IT86P010050460000000218030
SWIFT:	BNLIITRR
Causale	34427

Tutte le fatture dovranno essere spedite all'attenzione di Chiltern International Srl utilizzando il codice di riferimento: 34427.

b) The final payment will be made when Investigator has:

- (i) completed the Study;
- (ii) satisfactorily accounted for all unused Study Drug;
- (iii) completed eCRF for each Study patient in the Study; and
- (iv) satisfactorily answered all of CRO inquiries regarding the Study.

(c) This project is sponsored by a client of CRO, as such it is agreed that all payments under this agreement will only be paid once appropriate funds are received by CRO. For the avoidance of doubt, CRO will use its reasonable endeavours to collect such monies as soon as reasonably possible.

(d) If the Study is terminated prematurely for whatever reason, and Institution has received payments totalling more than the actual Remuneration to be calculated in accordance with the formula provided in section 1a) up to the point of termination of the Study, Institution shall promptly reimburse such overpayments to CRO within thirty (30) days of effective date of termination of this Agreement.

(e) CRO upon receipt of funds from Sponsor shall pay the Remuneration specified above to Hospital by bank transfer to the following bank account within 45 days of its receipt of the invoice.

Banking details:

Name of account holder:	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone",
Bank name:	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.,
Sort code:	N/A
Account code/IBAN Code:	IT86P010050460000000218030
SWIFT:	BNLIITRR
Reference text	34427

All invoices will be sent to the attention of Chiltern International Srl referencing code: 34427.

Chiltern International S.r.l. Via Nizzoli n. 6 20147 Milano (Italia)	Chiltern International S.r.l. Via Nizzoli n. 6 20147 Milan (Italy)
---	---