

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



Deliberazione n. 293

del. 20-03-2018

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società Merck Sharp & DOHME CORP per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "Study to Investigate the efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed dose combination for 8 weeks in G1b treatment Naive, HCV-infected patients with non server fibrosis with or without glucose abnormalities EGG-18 - codice eudract 2017-003710-58 rif. MISP n. 57238 - da svolgersi sotto la responsabilità del Prof. A. Craxi.

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

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

Il Dirigente Amministrativo

Il Commissario

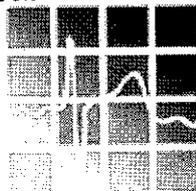
Dott. Fabrizio De Nicola

Nominato con D.P.R.S. n. 392/2017

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

del Direttore Amministrativo Dott. Fabrizio Di Bella
e del Direttore Sanitario Dott. Maurizio Montalbano

Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Delibera n. 293 del 20-03-2018

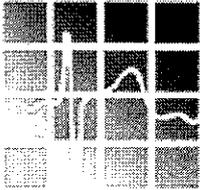
IL COMMISSARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 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 _____ relativamente allo svolgimento dello studio: - "Study to Investigate the efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed dose combination for 8 weeks in G1b treatment Naive, HCV-infected patients with non server fibrosis with or without glucose abnormalities EGG-18 - codice eudract 2017-003710-58 rif. MISP n. 57238 - da svolgersi sotto la responsabilità del Prof. A. Craxì.

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

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della tra tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società Merck Sharp & DOHME CORP per lo



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



svolgimento di uno studio dal titolo: *“Study to Investigate the efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed dose combination for 8 weeks in G1b treatment Naive, HCV-infected patients with non server fibrosis with or without glucose abnormalities EGG-18* – codice eudract 2017-003710-58 rif. MISIP n. 57238 – da svolgersi sotto la responsabilità del Prof. A. Craxì.

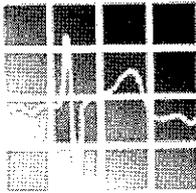
Di prendere atto che il Prof. A. Craxì Sperimentatore Principale, ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

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

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

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

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



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



Il Direttore Amministrativo
Dott. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario
Dott. Maurizio Montalbano

Il Commissario
Dott. Fabrizio De Nicola

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <i>25-03-2018</i> e fino al <i>08-04-2018</i></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi </p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi </p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

CONTRATTO DI RICERCA PER SPERIMENTAZIONE CLINICA SU INIZIATIVA DELLO SPERIMENTATORE

Il presente contratto s'intende stipulato alla data dell'ultima sottoscrizione di esso, tra:

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo con sede in Palermo Via del Vespro, 129 C.F. e P.IVA 05841790826 in persona del suo legale rappresentante nella persona del Commissario **Dr. Fabrizio De Nicola**, di seguito indicato come "Istituzione",

e

MERCK SHARP & DOHME CORP. con sede in 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey, 07033 USA, rappresentata per il presente atto dal **Dr. Giuseppe Michele Blasco**, nella sua qualità di Direttore Medico Esecutivo, nato a Catania il 29 gennaio 1967, in forza di mandato con rappresentanza, di seguito indicata come "MSD".

PREMESSO CHE:

- l'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile (di seguito anche "Promotore") (come definito nel successivo articolo 2) hanno progettato e intendono sostenere e condurre in maniera autonoma e indipendente uno studio denominato "**Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnormalities. EGG-18**", numero EudraCT 2017-003710-58, rif. MISP n° 57238, concernente l'efficacia del farmaco **elbasvir/grazoprevir** (il "Medicinale Sperimentale") mediante una serie di ricerche cliniche (lo "Studio");
- MSD, in coerenza con il proprio impegno nel campo della ricerca clinica, intende apportare il proprio contributo a favore dell'Istituzione nei termini ed alle condizioni previste nel presente contratto (il "Contratto"), dichiarando per sé e per conto delle consociate, controllate e collegate del gruppo MSD, di avere interesse esclusivamente scientifico ai risultati dello Studio e rimanendo invece esclusa ogni finalità di lucro o collegata allo sviluppo industriale o commerciale del Medicinale Sperimentale;
- non esistono tra le Parti rapporti o cointeressenze che possono pregiudicare l'indipendenza dello Studio ed influenzarne i risultati;
- il Promotore segnalerà al Comitato Etico nella richiesta di parere la propria volontà circa l'utilizzo del finanziamento di MSD, e ne otterrà il parere favorevole in data successiva, fermo restando che nessun pagamento verrà effettuato prima dell'approvazione stessa del Comitato Etico.



TUTTO CIÒ PREMESSO , le Parti convengono quanto segue.

1. Oggetto

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile (indicato all'articolo 2 che segue) condurranno, secondo quanto previsto nel Contratto nonché nel protocollo (e sue eventuali modifiche apportate a norma del Contratto) **“Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnormalities. EGG-18”** (di seguito il **“Protocollo”**) numero EudraCT 2017-003710-58, rif. di Registro MISP n° 57238, che viene allegato sub “A” a formare parte integrante del Contratto.

L'Istituzione assicura che, per quanto di sua conoscenza, le proprie strutture e la popolazione dei pazienti sono idonee alla conduzione dello Studio.

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile convengono che lo Studio verrà condotto in ogni suo aspetto a norma delle leggi e dei regolamenti vigenti, ivi incluse in particolare le norme ICH di Buona Pratica Clinica (D.M. 15.07.1997 e s.m.i.).

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile convengono inoltre di non condurre nell'ambito dello Studio attività di ricerca con il Medicinale Sperimentale in contrasto con il Protocollo ovvero al di fuori dell'ambito di esso.

Lo Sperimentatore Responsabile condurrà lo Studio in qualità di promotore a sensi di legge ed adempirà agli obblighi e doveri del promotore nel corso dello Studio stesso. Pertanto, lo Sperimentatore Responsabile provvederà ad ottenere tempestivamente tutte le approvazioni necessarie per effettuare lo Studio (a titolo esemplificativo: approvazione del proprio Comitato Etico, autorizzazione della sperimentazione da parte dell'Autorità Competente), e a richiedere eventuali proroghe che dovessero rendersi necessarie, informandone tempestivamente MSD. L'Istituzione fornirà ad MSD una dichiarazione scritta attestante la positiva conclusione della procedura autorizzativa (i.e. indicazione della data di presentazione della domanda autorizzativa, data di avvio della procedura comunicata dall'Autorità Competente, assenza di obiezioni motivate nei termini di legge) ovvero, qualora ricorra il caso copia dell'autorizzazione rilasciata dall'Autorità Competente (AIFA).

In caso di interruzione temporanea, sospensione, revoca o modifica del parere del Comitato Etico o dell'autorizzazione dell'Autorità Competente, lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituzione dovranno darne notizia a MSD entro 24 (ventiquattro) ore da tale evento con precisa indicazione dei motivi del verificarsi di ognuna delle descritte ipotesi.

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile convengono che l'Istituzione sarà l'unico centro di ricerca a condurre lo Studio.

L'Istituzione, se non è di proprietà o controllata dallo Stato o da un ente pubblico, dichiara e garantisce di non appartenere per il 50% o in misura maggiore ad una persona indicata nell'elenco Cittadini di categoria speciale o Persone bloccate (List of Specially Designated Nationals and Blocked Persons – “SDN List”, <https://www.treasury.gov/ofac/downloads/sdnlist.pdf>) del Dipartimento del Tesoro statunitense. L'Istituzione dichiara e garantisce altresì che provvederà ad informare immediatamente per iscritto MSD nel caso in cui essa diventi di proprietà per il 50% o in misura maggiore di una o più persone elencate nella SDN List. In caso di omessa



osservanza di quanto previsto nel presente periodo e in quello precedente, MSD potrà recedere dal Contratto ai sensi del successivo art. 5.

2. Sperimentatore Responsabile

Lo sperimentatore responsabile dello Studio presso l'Istituzione sarà il **Professor Antonio Craxì** (lo "Sperimentatore Responsabile"). Lo Sperimentatore Responsabile sarà responsabile della direzione e della supervisione dello Studio, secondo il Protocollo e il Contratto. Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituzione svolgeranno lo Studio tramite personale dotato di competenze adeguate allo svolgimento dei compiti assegnati e vincolato al rispetto del Protocollo e del Contratto.

Nel caso in cui lo Sperimentatore Responsabile dovesse lasciare l'Istituzione o venire allontanato, l'Istituzione stessa dovrà dare di ciò comunicazione scritta a MSD non oltre 10 (dieci) giorni dal momento in cui ne sia venuto a conoscenza. Il successore dello Sperimentatore Responsabile dovrà essere accettato per iscritto da MSD, dovrà accettare tutti i termini e condizioni di cui al Contratto e al Protocollo e sottoscrivere detti documenti a conferma di tale accettazione (la mancata sottoscrizione non esimerà tuttavia detto successore dall'osservanza del Contratto e del Protocollo).

L'Istituzione assicura e garantisce di non coinvolgere in alcuna attività connessa allo Studio persone che siano state radiate da o comunque limitate nell'esercizio delle attività di laboratorio o di sperimentazione clinica o escluse da programmi sanitari in conseguenza della applicazione di norme o regolamenti applicabili allo Studio, incluso a titolo non limitativo il Food, Drug and Cosmetic Act, legge federale degli Stati Uniti.

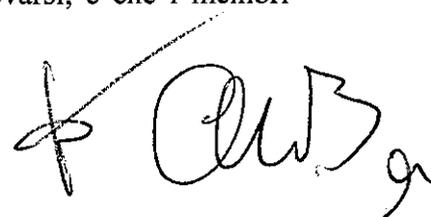
L'Istituzione si obbliga ad informare immediatamente per iscritto MSD, nel caso venisse a conoscenza (i) di provvedimenti di radiazione o limitazione di attività del tipo su accennato adottati nei confronti di soggetti coinvolti a qualsivoglia titolo nello Studio, ovvero (ii) di azioni, vertenza, inchiesta, indagine o procedimento legale o amministrativo dovesse risultare pendente o, per quanto a conoscenza dell'Istituzione, incombere in relazione alla radiazione, dequalificazione o espulsione dell'Istituzione ovvero di qualsiasi persona che svolga incarichi a norma del Contratto.

Lo Sperimentatore Responsabile assicura e garantisce che nessuna azione, inchiesta, vertenza, indagine o procedimento legale o amministrativo risulta pendente o minacciato con riferimento alla sua radiazione o dequalificazione come sopra indicato e si impegna ad informare senza indugio MSD per iscritto nel caso in cui qualsiasi azione, vertenza, indagine o procedimento legale o amministrativo dovesse essere pendente o minacciato al riguardo.

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile danno atto che il mancato rispetto dei requisiti etici e di condotta di cui al presente articolo 2 costituisce grave inadempimento tale da legittimare la risoluzione ex art. 1456 c.c. del Contratto con gli effetti di cui all'art. 5.

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si obbligano ad ottenere, ove previsto dalla legislazione in vigore, i necessari consensi dalle persone i cui dati personali dovessero essere comunicati da parte dell'Istituzione e dello Sperimentatore Responsabile a MSD in vista dell'uso e della comunicazione degli stessi da parte di MSD per fini correlati all'adempimento del Contratto ovvero a autorità sanitarie coinvolte o a seguito di indagini o richieste obbligatorie.

Lo Sperimentatore Responsabile assicura e garantisce di non trovarsi, e che i membri



della sua famiglia e parenti stretti (compresi il consorte, sposato o meno, i consanguinei, i figli, i genitori, i nonni) non si trovano, in situazioni di conflitto di interessi ai sensi di qualsiasi normativa applicabile, in particolare, ed a titolo non limitativo: (a) essendo alle dipendenze di pubbliche amministrazioni, rivestendo qualità di funzionari pubblici od avendo incarichi, gratuiti o a pagamento, che possano consentire all'interessato di influire sulle attività di MSD o sue consociate (incluse le relazioni con dipendenti o funzionari pubblici che possano consentire all'interessato di influire sulle attività di MSD o sue consociate); (b) essendo componente titolare o consulente di qualsiasi comitato per la rimborsabilità, comitato di controllo sui prezzi, comitato di autorizzazione dei farmaci o comitati del genere; (c) rivestendo un incarico governativo o pubblico, inclusi gli incarichi in organizzazioni sanitarie governative internazionali, quali WHO (World Health Organization) o UNICEF. Lo Sperimentatore Responsabile dovrà informare MSD nel caso in cui la sua situazione ovvero quella di altri membri della sua cerchia familiare dovesse mutare rispetto a quella sopra descritta nel corso della durata del Contratto.

Senza che ciò comporti deroga all'obbligo di riservatezza, lo Sperimentatore Responsabile si obbliga a comunicare la natura dei rapporti intercorrenti tra lo Sperimentatore Responsabile stesso e MSD alle entità dianzi descritte nonché a qualsiasi ulteriore entità del genere ed a conformarsi alle normative proprie di tali entità in tema di conflitto di interessi. Lo Sperimentatore Responsabile dovrà inoltre, come stabilito da MSD: (a) astenersi dal contribuire a decisioni che possano aver conseguenze rispetto alle attività di MSD o delle sue sussidiarie per il periodo di tempo all'uopo determinato; (b) ottenere la preventiva approvazione da parte della entità interessata alla stipulazione del Contratto; e/o (c) comunicare il rapporto di collaborazione con MSD a tale entità prima di contribuire a qualsiasi decisione che possa aver conseguenze rispetto alle attività di MSD o delle sue consociate.

3. Svolgimento dello Studio

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile gestiranno lo Studio in modo indipendente, nella piena osservanza del Protocollo, delle normative nazionali e comunitarie applicabili (tra cui in particolare, a titolo esemplificativo ma non limitativo, le Linee Guida di Buona Pratica Clinica CPMP/ICH/135/95, recepite con D.M. 15.07.1997; il D.Lgs n. 211/03 e il D. Lgs. n. 200/2007; il D.M. 12.05.2006; il DM 14.7.2009, D.M. 08.02.2013). In conformità al D.M. 17.12.2004 lo Studio sarà condotto in piena autonomia scientifica, tecnica e procedurale da parte del Promotore, senza alcuna partecipazione o responsabilità di MSD.

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si impegnano a ottenere tutte le autorizzazioni prescritte per lo svolgimento dello Studio nei tempi previsti ed a far sì che tutti i partecipanti allo Studio le osservino e le facciano osservare. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si assicureranno che tutti i soggetti chiamati a prestare la loro attività per conto dell'Istituzione o dello Sperimentatore Responsabile si attengano ai termini ed alle condizioni del Contratto. Ogni e qualsiasi documento (in particolare, consenso informato od informativa a fini privacy) che dovesse fare riferimento a MSD non dovrà indicare la stessa quale promotore dello Studio od attribuirle diritti od obblighi diversi da quelli previsti nel Contratto, e dovrà essere comunicato in copia a MSD per opportuna informazione.

Il Promotore potrà provvedere autonomamente ad effettuare le modifiche al Protocollo



che dovessero rendersi necessarie ai fini della buona condotta dello Studio. Le modifiche dovranno essere sempre comunicate a MSD e in particolare quando richieste dal Comitato Etico. Le eventuali modifiche del Protocollo non comporteranno modificazioni del Contributo, come di seguito definito, né alcun obbligo aggiuntivo a carico di MSD, fatta salva la facoltà di quest'ultima di prendere in considerazione richieste, adeguatamente documentate, del Promotore in tal senso.

4. Durata del Contratto

La durata del Contratto decorrerà dalla data di ultima sottoscrizione e si protrarrà, salvo anticipato scioglimento a norma dell'articolo 5, sino al completamento dello Studio prevista per il **31 Dicembre 2018**, ed alla ricezione ed approvazione da parte di MSD della relativa documentazione, ed in particolare della **relazione clinica finale ("CSR")**. Ove in qualsiasi momento lo Sperimentatore Responsabile o l'Istituzione avessero motivo di ritenere che lo Studio non possa essere iniziato o completato secondo le tempistiche inizialmente previste, MSD dovrà essere informata per iscritto e potrà recedere dal Contratto a norma dell'articolo 5, fermo restando che anche ove MSD non receda, ciò non comporterà alcun obbligo di MSD di provvedere alle eventuali spese aggiuntive, salvo diverso accordo delle Parti.

5. Risoluzione e recesso

A. MSD potrà recedere in qualunque momento dal Contratto mediante preavviso scritto di trenta (30) giorni. Nel caso in cui tale preavviso fosse ritenuto non congruo da parte dell'Istituzione, tenute presenti le conseguenze della somministrazione del Medicinale Sperimentale sui soggetti arruolati, le Parti concorderanno le tempistiche da seguire al fine di sospendere il trattamento di tali soggetti nel modo più sicuro, ma in nessun caso l'obbligo di MSD relativo alla fornitura del Medicinale Sperimentale potrà estendersi oltre un ragionevole lasso di tempo.

Il Promotore potrà interrompere, sospendere o cessare lo Studio in via anticipata rispetto a quanto indicato nel Protocollo qualora, sulla base di un suo insindacabile ed indipendente giudizio, reputi la sua prosecuzione incompatibile con la tutela della salute e della sicurezza dei pazienti.

B. Nel caso MSD abbia notizia o accerti (i) che lo Studio non è condotto in conformità con la normativa applicabile o le norme di buona pratica clinica o (ii) la violazione dell'art. 2 (Sperimentatore Responsabile), 6 (Informazioni) e 22 (Contrasto alla corruzione di funzionari pubblici), avrà la facoltà di risolvere con effetto immediato il Contratto ai sensi dell'art. 1456 c.c., fermo il risarcimento del danno, incluso l'eventuale danno alla reputazione o all'immagine di MSD, con restituzione immediata delle somme già corrisposte da parte di MSD per la parte non utilizzata.

C. Nel caso di cessazione per qualsiasi motivo del Contratto (ivi incluso, a titolo esemplificativo, il caso di completamento dello Studio):

- (i) l'Istituzione dovrà: distruggere le rimanenze del Medicinale Sperimentale nell'osservanza delle linee guida della Conferenza per la Armonizzazione/Buona Pratica Clinica (ICH/GCP) ed inoltre fornire a MSD, su richiesta da parte di

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Celis', is located in the bottom right corner of the page.

quest'ultima, copia della documentazione comprovante la distruzione in conformità alle previsioni delle linee guida della Conferenza per la Armonizzazione / Buona Pratica Clinica (ICH/GCP) e di ogni altra normativa applicabile, nonché la documentazione relativa alle quantità di Medicinale Sperimentale usato.

- (ii) L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile restituiranno a MSD a richiesta di quest'ultima tutte le Informazioni Riservate (come definite all'articolo 8) in possesso dello Sperimentatore Responsabile o dell'Istituzione che siano di proprietà o nella disponibilità di MSD.
- (iii) salvo il caso in cui il Contratto sia risolto per il grave inadempimento dell'Istituzione o dello Sperimentatore Principale, o qualora altrimenti concordato per iscritto dalle parti, l'Istituzione avrà diritto a percepire esclusivamente il corrispettivo maturato sino alla data della cessazione del Contratto, nonché il rimborso delle spese e i costi sostenuti e documentati e gli oneri e spese derivanti da impegni assunti verso terzi dall'Istituzione medesimo per l'esecuzione del Protocollo e non revocabili.

D. Le seguenti disposizioni sopravvivranno alla cessazione, per qualunque motivo o ragione del Contratto:

- (i) mantenere la riservatezza circa le Informazioni Riservate (come definite all'articolo 8);
- (ii) osservare gli obblighi di tenuta dei rapporti (come previsto all'articolo 6);
- (iii) osservare gli obblighi di pubblicazione (come previsti all'articolo 9) e ottenere le approvazioni ed i consensi in relazione a campagne informative (come previste all'articolo 17);
- (iv) il Contributo per le prestazioni eseguite alla data della cessazione del Contratto, salvo quanto indicato al precedente art.5 lett. B);
- (v) obbligazioni relative al Medicinale Sperimentale fornito da MSD;
- (vi) obbligazioni relative a risarcimenti e assicurazioni (come previsto all'articolo 11);
- (vii) obblighi in materia di Invenzioni e assistenza nell'ottenimento di protezioni brevettuali (come previsto all'articolo 12).

6. Informazioni

A. Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituzione avranno l'obbligo di predisporre e tenere con diligenza tutta la documentazione sullo Studio obbligatoria ai sensi di legge e renderla disponibile su eventuale richiesta delle Autorità Regolatorie.

In considerazione delle finalità dello Studio e pertanto dell'opportunità per MSD di accrescere le proprie conoscenze nel campo dell'infezione da HCV, le Parti convengono che:

- (i) per tutta la durata del Contratto, MSD riceverà ogni 3 (tre) mesi circa aggiornamenti periodici sull'andamento dello Studio nel formato di cui all'Allegato D; e
- (ii) entro 3 (tre) mesi dalla conclusione dello Studio per qualsiasi causa, MSD riceverà una relazione clinica finale ("CSR") conforme alle prescrizioni di MSD. Il CSR definitivo dovrà contenere dati aggregati e/o descrittivi, tavole ed elenchi di dati e fare menzione degli eventi avversi non seri in forma di tavola o di elenco.



Senza pregiudizio dei diritti del Promotore di cui all'art. 8, le Parti dichiarano ed accettano che i dati inclusi dei rapporti preliminari e nella CSR potranno essere oggetto di utilizzo da parte di MSD ma non a fini registrativi e, comunque, sempre in conformità alle previsioni di cui al D.M. 17.12.2004.

Quanto sopra, anche a conferma dell'effettivo svolgimento dello Studio.

B. Procedure relative alla comunicazione di Eventi Avversi.

(i) Ai fini del Contratto i termini sotto indicati saranno definiti come di seguito:

- Per "**Evento Avverso**" o "**AE**" si intende una condizione clinica avversa riscontrata in un soggetto cui sia stato somministrato il Medicinale Sperimentale, indipendentemente dalla correlazione con il Medicinale Sperimentale stesso. Un AE puo' consistere in una manifestazione sfavorevole e non prevedibile (un anomalo risultato di analisi, ad esempio), sintomo, o malattia connessa temporalmente all'uso del Medicinale Sperimentale.
- Per "**Carenza del Dispositivo**" si intende una inadeguatezza di un dispositivo medico correlata all'identità, alla qualità, alla durevolezza, all'affidabilità, alla sicurezza o alle prestazioni del medesimo, come un malfunzionamento, un uso scorretto o un errore di utilizzo e un'etichettatura inadeguata.
- Per "**Incidente**" si intende un qualsiasi malfunzionamento o deterioramento delle caratteristiche e/o prestazioni di un dispositivo in studio, nonché qualsiasi inadeguatezza nell'etichettatura o nelle istruzioni d'uso che, direttamente o indirettamente, potrebbe provocare o aver provocato il decesso di un paziente, dell'utilizzatore o di altre persone, oppure un serio deterioramento dello stato di salute.
- Per "**Evento da Dispositivo Medico**" si intende un qualsiasi malfunzionamento o deterioramento delle caratteristiche e/o delle prestazioni di un dispositivo in studio, nonché qualsiasi inadeguatezza riguardante l'etichettatura o le istruzioni d'uso che ha determinato o potrebbe aver determinato un evento sfavorevole per l'utilizzatore o eventuali altre persone.
- Per "**Evento Avverso Serio**" o "**SAE**" si intende una condizione clinica avversa riscontrata in un soggetto cui sia stato somministrato il Medicinale Sperimentale che comporti la morte, un evento pericoloso per la vita, un evento che porti all'ospedalizzazione del paziente o che causi il prolungamento di un'ospedalizzazione già in corso, un evento che causi invalidità/inabilità persistente o significativa, che causi un'anomalia congenita o un difetto alla nascita, il cancro o un nuovo cancro in un paziente già affetto da cancro, o un sovradosaggio. Altre condizioni clinicamente rilevanti che possano compromettere la sicurezza del paziente o che rendano necessario intervenire al



fine di evitare alcuno degli eventi sopradescritti, dovranno pure essere considerate “seri”.

- Per “**Sospetta Reazione Avversa Seria Inattesa**” o “**SUSAR**” si intende qualsiasi Evento Avverso Serio la cui natura, intensità o frequenza non sia in linea con quanto riportato nella versione più aggiornata della Confidential Investigational Brochure (CIB) del prodotto, o, se riferita ad un prodotto in commercio, non sia in linea con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o Foglio Illustrativo.

(ii) Segnalazione degli di Eventi Avversi Seri (SAEs), delle Sospette Reazioni Avverse Serie Inattese (SUSARs), degli Eventi da Dispositivo Medico, delle Carenze del Dispositivo o degli Incidenti.

Lo Sperimentatore Responsabile invierà al Reparto di Global Safety di MSD, qualsiasi informazione relativa ad un SAE (indipendentemente dalla correlazione con un farmaco MSD) o ad una SUSAR, Evento da Dispositivo Medico, Carezza del Dispositivo o Informazioni su Incidente, incluse, ma non limitate a, tutte le informazioni iniziali e di follow-up che coinvolgano qualsiasi paziente incluso nello studio. La notifica avverrà entro due (2) giorni lavorativi dalla data di conoscenza delle informazioni. Tali informazioni dovranno essere trasmesse al Reparto Global Safety di MSD, in inglese, mediante il modulo “Global Safety Intake Form” (Allegato E) e dovranno includere il nome dello Sperimentatore ed il codice identificativo del paziente coinvolto.

Se la terapia dello studio era in cieco, le informazioni sulle SUSARs saranno riportate in aperto. I codici di randomizzazione per tutti gli altri SAEs saranno forniti ad MSD (all’attenzione del Global Safety: FAX 001 215 993-1220) alla fine dello studio, se la terapia era in cieco.

(iii) MSD potrebbe definire alcuni Eventi Avversi Non-Seri di Interesse. Se vengono definiti degli Eventi Avversi Non-Seri di Interesse, MSD fornirà tali informazioni per iscritto allo Sperimentatore Responsabile al momento dell’approvazione del Protocollo, al momento della firma di questo contratto od in qualsiasi momento successivo. La segnalazione dei definiti Eventi Avversi Non-Seri di Interesse sarà gestita nello stesso modo dei SAEs, salvo diverso accordo scritto tra le Parti.

(iv) A MSD dovranno altresì essere segnalate, agli stessi contatti ed in accordo con le tempistiche definite per la segnalazione dei SAE/SUSAR, tutte le esposizioni al Medicinale Sperimentale durante la gravidanza o l’allattamento (inclusi i casi di partner femminile di soggetto maschile trattato con il Medicinale Sperimentale), siano le stesse associate o meno ad un evento avverso. Lo Sperimentatore Responsabile seguirà le gravidanze fino al compimento, al fine di accertarsi del loro esito. L’esito della gravidanza verrà segnalato al Reparto di Farmacovigilanza di MSD.

(v) lo Sperimentatore Responsabile e il Promotore dovranno osservare le rispettive obbligazioni di segnalazione sussistenti nei confronti delle autorità regolatorie/competenti con riferimento a ciascun AE, SAE o SUSAR che si verifichi nel corso della Ricerca.

Handwritten signature and initials, possibly 'AWB' and 'gr'.

(vi) Le segnalazioni di SAEs, nonché le altre relative segnalazioni concernenti la sicurezza, dovranno essere trasmesse in inglese al numero di fax del Global Safety di MSD: 001 215 -993-1220 e corredate con la copertina Fax "Global Safety Fax Form" allegata al Contratto (Allegato F).

C. lo Sperimentatore Responsabile e il Promotore, nel caso in cui venissero a conoscenza di un difetto o di un possibile difetto del Medicinale Sperimentale (oppure del placebo fornito da MSD o del farmaco utilizzato come farmaco di confronto nello Studio) od in generale di prodotti di MSD, si impegnano ad informarne immediatamente per iscritto MSD.

D. Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituto si impegnano inoltre a condurre lo Studio e a mantenere aggiornati le registrazioni e i dati nel corso del Contratto nonché successivamente alla sua scadenza o risoluzione anticipata in osservanza dei requisiti di cui a tutte le norme legislative e regolamentari applicabili. Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituto si impegnano altresì a permettere che la MSD o gli incaricati di questa possano ispezionare e verificare tutte le registrazioni e le relazioni, salvo preventivo preavviso da parte di MSD e nel corso degli usuali orari lavorativi (nel rispetto delle eventuali precauzioni conseguenti alla riservatezza richiesta in relazione a brevetti). Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituto si obbligano ad adottare le misure necessarie al fine di correggere o di sopperire alle manchevolezze rilevate nel corso dei controlli così come ragionevolmente richieste da MSD e di cooperare con la stessa MSD in relazione a qualsiasi intervento mirato a rimediare alle manchevolezze di cui sopra.

E. Lo Sperimentatore Responsabile si impegna a segnalare a MSD entro 24 (ventiquattro) ore eventuali notifiche ricevute e ad inviare, entro lo stesso termine, copia delle comunicazioni scritte, pervenute presso il sito di Studio da parte di autorità di controllo, concernenti ispezioni o verifiche, che riguardino il Medicinale Sperimentale, lo Studio ovvero la capacità dell'Istituzione di condurre ricerche cliniche. Egli si impegna altresì a che MSD venga coinvolta nella tempestiva risposta a qualsiasi richiesta relativa al Medicinale Sperimentale nonché a concordare con la stessa società l'adozione di qualsivoglia provvedimento da prendersi in conseguenza di eventuali indicazioni pervenute dalle Autorità Regolatorie.

F. Una copia di tutte le SUSARs e delle Relazioni Annuali sulla conduzione dello Studio dovranno essere presentate da parte dello Sperimentatore Responsabile come richiesto dall'Agenzia Regolatoria. Lo Sperimentatore Responsabile si impegna ad includere nella documentazione presentata, in accordo alle leggi locali, il numero identificativo del Medicinale Sperimentale (IND, CSA, etc.), se disponibile, valido al momento del deposito della presentazione. In aggiunta lo Sperimentatore Responsabile accetta di inviare copia di queste informazioni ad MSD (all'attenzione: Global Safety; FAX 215 993-1220) al momento della sottomissione all'appropriata agenzia regolatoria.

G. MSD potrà fornire allo Sperimentatore Responsabile e all'Istituzione, all'inizio dello Studio e nel corso di esso, informazioni relative al Medicinale Sperimentale, includendo,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized initial 'R' followed by a cursive name, possibly 'C. [unclear]'. The signature is located in the bottom right corner of the page.

ma non limitandosi alle informazioni relative alla sicurezza. Dette informazioni dovranno essere considerate riservate da parte dello Sperimentatore Responsabile e dell'Istituzione.

7. Finanziamenti

MSD provvederà ad erogare il contributo per il finanziamento dei costi dello Studio, indicato all'Allegato B (il "Contributo"): le tempistiche di erogazione sono indicate all'Allegato C. L'Istituzione trasmetterà a MSD fattura, ovvero la documentazione necessaria a giustificare la corresponsione delle somme secondo le scadenze pure indicate all'Allegato C. Il pagamento dell'ultima tranche verrà effettuato a ricezione della **relazione clinica finale ("CSR")**. Qualora lo Studio venisse concluso anticipatamente o interrotto, MSD non sarà tenuta ad erogare le *tranches* di contributo successive all'interruzione, essendo il medesimo erogato ai fini esclusivi di esecuzione e copertura dei costi dello Studio.

Nel caso in cui le attività di ricerca non dovessero risultare iniziate o completate entro il termine indicato all'art. 4, i finanziamenti dovranno essere restituiti in tutto o in parte a discrezione di MSD salvo che sia stata concessa una proroga per iscritto. Le Parti danno espressamente atto che i pagamenti qui previsti da parte di MSD relativi non sono in alcun modo collegati al numero di pazienti arruolati nello Studio né costituiscono o possono essere interpretati come indebito incentivo alla prescrizione o uso di prodotti MSD.

8. Informazioni riservate

A. Per un periodo di dieci (10) anni successivo alla scadenza o alla risoluzione anticipata del Contratto, l'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile manterranno il riserbo in relazione al materiale, ai dati, al know-how e/o informazioni confidenziali o documenti riservati eventualmente forniti o altrimenti resi noti da MSD nell'ambito o ai fini dello Studio, ivi inclusi, a titolo non limitativo, il Dossier per lo Sperimentatore (IB) e qualsiasi altra informazione o materiale messi a disposizione in virtù di contratti in precedenza stipulati tra le Parti ed ivi indicati come aventi natura riservata (le "Informazioni Riservate"). Detti vincoli non saranno applicabili alle Informazioni Riservate che:

- (i) siano o divengano di pubblico dominio (ma non per colpa dell'Istituzione o dello Sperimentatore Responsabile); o
- (ii) vengano rivelate all'Istituzione o allo Sperimentatore Responsabile da parte di terzi estranei che non siano obbligati da vincoli di riservatezza nei confronti di MSD riguardo alle stesse (ed il cui legittimo diritto possa essere debitamente dimostrato da parte dell'Istituzione o dello Sperimentatore Responsabile); o
- (iii) siano già a conoscenza dell'Istituzione o dello Sperimentatore Responsabile al momento della ricezione degli stessi da parte di MSD (e detta preventiva conoscenza possa essere debitamente dimostrata da parte dell'Istituzione o dello Sperimentatore Responsabile); o
- (iv) vengano pubblicate in conformità a previsioni esplicite di cui al Contratto.

B. L'Istituzione potrà rivelare le Informazioni Riservate nei limiti previsti dalla legge o

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ollis gn', is located in the bottom right corner of the page.

da atti o decreti di autorità o enti governativi. In tali ipotesi, l'Istituzione informerà tempestivamente per iscritto MSD e fornirà ad essa piena collaborazione nell'approntare le necessarie difese, in particolare qualora MSD intendesse proporre azioni cautelari o sospensive. Lo Sperimentatore Responsabile e/o l'Istituzione dovranno in ogni caso rivelare unicamente quanto sia strettamente necessario al fine di ottemperare ad eventuali ordini delle competenti autorità, indipendentemente dal fatto che MSD abbia ottenuto un provvedimento di tutela o altro provvedimento

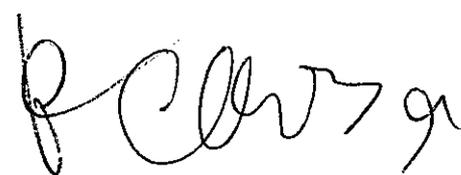
C. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si obbligano a restituire senza indugio a MSD, a richiesta di quest'ultima, e nel rispetto delle norme legislative e regolamentari applicabili, tutte le Informazioni Riservate ricevute da MSD ovvero di proprietà di MSD a norma del Contratto; restando tuttavia inteso che l'Istituzione potrà conservare copia delle Informazioni Riservate in luogo sicuro al fine di adempiere gli obblighi di legge in materia di conservazione dei documenti.

D. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile limiteranno la diffusione delle Informazioni Riservate ottenute in virtù del presente alle sole persone che siano vincolate da un accordo di riservatezza in termini equivalenti o più restrittivi rispetto al Contratto e che siano direttamente interessati allo Studio e comunque solo limitatamente a quanto necessario.

9. Dati, pubblicazioni ed altri diritti

A. Le Parti concordano che tutti i dati di ricerca ed i risultati ottenuti nel corso dello Studio apparterranno in via esclusiva al Promotore e potranno essere liberamente utilizzati a qualsivoglia fine legittimo. L'Istituzione, oltretutto per la pubblicazione di cui al presente articolo, utilizzerà i dati di ricerca ed i risultati ottenuti nel corso dello Studio esclusivamente a fini non commerciali di istruzione e di ricerca. Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituzione, salvo che per la pubblicazione di cui al presente articolo, si obbligano a non consentire l'accesso o il diritto di utilizzo a favore di terzi quanto ai dati ed ai risultati per finalità estranee a quelle di cui al D.M. 17.12.2004. Qualora lo Sperimentatore Responsabile e/o l'Istituzione intendessero autonomamente utilizzare in qualsiasi modo i dati ed i risultati dello Studio a fini commerciali, si impegnano a darne comunicazione a MSD che, ove interessata, potrà sottoporre un'offerta che, a parità di condizioni offerte in buona fede, avrà prelazione su quelle di eventuali terzi.

B. Nei termini di cui al D.M. 08.02.2013, lo Sperimentatore Responsabile si impegna a pubblicare i risultati dello Studio e a presentare una pubblicazione a tale riguardo a un periodico scientifico, sulla base di una *peer review*, entro un anno dalla visita finale sull'ultimo soggetto sottoposto a esame o che abbia subito un intervento rilevante ai fini della raccolta dati dello Studio, indipendentemente dai risultati dello Studio stesso. MSD avrà facoltà di esaminare e commentare qualsiasi pubblicazione e/o presentazione pubblica (ivi inclusi, a titolo non limitativo, diapositive e testi delle presentazioni orali o di altro tipo nonché testi destinati alla trasmissione su supporto elettronico, con accesso via computer ad esempio a Internet, World Wide Web e simili, di seguito, cumulativamente "**Presentazioni Pubbliche**"), da inviarsi alla stessa almeno quarantacinque (45) giorni prima della consegna per la pubblicazione o la presentazione.



Lo Sperimentatore Responsabile e l'Istituzione si impegnano a tenere in considerazione eventuali indicazioni o suggerimenti formulati per iscritto da MSD.

C. Nessuna Informazione Riservata di MSD (come definite all'articolo 8), dovrà essere contenuta in una Presentazione Pubblica. Nel caso in cui le Parti fossero in disaccordo circa l'accuratezza o l'adeguatezza della analisi dei dati e della presentazione, e/o in merito alla riservatezza delle Informazioni Riservate di MSD, l'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si obbligano ad incontrare i rappresentanti di MSD presso il centro clinico di Studio o come altrimenti convenuto, prima dell'effettuazione di qualsiasi Presentazione Pubblica, allo scopo di discutere in buona fede e dirimere le divergenze o disaccordi.

D. Ove MSD dovesse riscontrare elementi brevettabili in una Presentazione Pubblica, MSD indicherà immediatamente all'Istituzione tali elementi e le Parti concorderanno in buona fede come procedere a seconda che si tratti di Invenzioni dell'Istituzione, Invenzioni Comuni o Invenzioni della Società. In questi ultimi due casi, qualora ciò potesse nuocere a diritti di MSD e in particolare pregiudicare i suoi diritti di proprietà intellettuale od industriale, MSD avrà facoltà di richiedere motivatamente e per iscritto che dette indicazioni vengano espunte dalla Presentazione Pubblica o di farne rinviare la pubblicazione o presentazione per un periodo non superiore a 90 (novanta) giorni successivi al periodo di esame originario, onde provvedere all'adeguata tutela dei suoi diritti.

E. Lo Sperimentatore Responsabile si impegna a menzionare MSD in tutte le presentazioni Pubbliche utilizzando la seguente formula: *“Finanziato in parte mediante un contributo di ricerca concesso nell'ambito del Programma di Ricerca per Sperimentazioni ad iniziativa dello Sperimentatore di Merck Sharp & Dohme Corp. Le opinioni espresse nella presente relazione provengono dagli autori e non rappresentano necessariamente quelle di Merck Sharp & Dohme Corp.”*

F. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile dovranno attenersi, nella esecuzione delle Presentazioni Pubbliche, alla legislazione, ai regolamenti e alle linee guida consolidate per i periodici medici accreditati nonché alle linee guida specifiche valide per i periodici e/o i congressi ai quali siano destinate le Presentazioni Pubbliche. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile assicureranno che gli autori e co-autori indicati in tutte le dette Presentazioni Pubbliche siano dotati dei requisiti minimi a norma del Comitato Internazionale degli Editori di Pubblicazioni Mediche.

G. Lo Sperimentatore Responsabile e/o l'Istituzione si impegnano a registrare lo Studio presso il sito www.clinicaltrials.gov prima dell'inizio dello stesso (cioè prima del pagamento iniziale e/o della fornitura iniziale del Medicinale Sperimentale), nonché a pubblicarne i risultati finali al più tardi entro un (1) anno dalla conclusione effettiva del medesimo.

10. Forniture

A. MSD renderà disponibili gratuitamente allo Sperimentatore Responsabile, tramite la

Handwritten signature and initials in black ink, located in the bottom right corner of the page. The signature appears to be 'C. W. S.' with a large '9' written below it.

farmacia ospedaliera, sufficienti quantità del Medicinale Sperimentale in conformità al Protocollo, nei lotti ed alle scadenze di consegna concordati con MSD. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si impegnano ad adottare un'appropriata gestione del Medicinale Sperimentale (ivi compresi l'eventuale confezionamento/etichettatura necessari per l'impiego interno nello Studio), a norma del Protocollo nonché delle leggi e dei regolamenti applicabili. Il Medicinale Sperimentale non potrà venire utilizzato per scopi diversi da quelli dello Studio e da quanto previsto nel Protocollo, né potrà essere ceduto a terzi in assenza del consenso scritto di MSD, salvi i casi di consegna del Medicinale Sperimentale ai soggetti interessati nello Studio a norma del Protocollo e senza oneri per tali soggetti. Il Medicinale Sperimentale non potrà essere utilizzato nel quadro di attività di ricerca o sperimentazione comportante facoltà di uso o licenza a beneficio di terzi, se non previa approvazione scritta di MSD. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile dovranno ottenere la preventiva autorizzazione scritta da parte di MSD a riguardo di necessità particolari di spedizione o di sdoganamento del Medicinale Sperimentale. MSD indicherà all'Istituzione e allo Sperimentatore Responsabile le eventuali necessità relative all'imballaggio, deposito e smaltimento del Medicinale Sperimentale ove richiesto. Se necessario, l'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si faranno carico di assicurare che contratti o previsioni di controllo qualitativo vengano posti in essere tra l'Istituzione e MSD e/o tra l'Istituzione ed eventuali terzi incaricati del confezionamento.

(i) **Medicinale autorizzato:** Poiché il Medicinale Sperimentale è fornito in confezioni già in commercio, MSD non fornirà alcuna informazione relativa a formulazione, fabbricazione, controllo (CMC). Le dichiarazioni dell'Istituzione e/o dello Sperimentatore Responsabile faranno riferimento alle autorizzazioni all'immissione in commercio di MSD. Ove dovesse rendersi necessaria una marcatura aggiuntiva, riportante ad esempio il numero di Protocollo della Ricerca, e non fossero state concordate con MSD le operazioni di etichettatura aggiuntive, l'Istituzione e/o lo Sperimentatore Responsabile saranno tenuti a provvedervi secondo la normativa vigente.

(ii) **Aspetto esteriore del farmaco:** Nel caso in cui il Medicinale Sperimentale fosse previsto come medicinale attivo e come placebo corrispondente, MSD fornirà informazioni circa l'aspetto del Medicinale Sperimentale (forma, colore, eventuali incisioni). Ove quest'ultimo venga fornito in bulk in vista del riconfezionamento ad uso dei singoli pazienti, l'Istituzione e/o lo Sperimentatore Responsabile saranno responsabili di tale riconfezionamento e della distribuzione delle confezioni finali in conformità alla legislazione ed ai regolamenti applicabili. Nel caso in cui vengano fornite confezioni individuali MSD si assicurerà che tutte le approvazioni necessarie siano state ottenute prima che il Medicinale Sperimentale sia spedito all'Istituzione. Quanto sopra comprenderà la certificazione secondo le linee guida di buona pratica di fabbricazione (GMP) relativamente al Medicinale Sperimentale da parte di un Soggetto Qualificato. MSD fornirà i propri dati di formulazione, fabbricazione, controllo (CMC) alle Autorità Regolatorie competenti per il tramite dello Sperimentatore Responsabile, al fine di confermare la regolarità delle richieste dell'Istituzione ove necessarie, nonché di rispondere a tutte le richieste avanzate da parte delle Autorità Regolatorie riguardo ai dati CMC. MSD non procederà alla spedizione del Medicinale Sperimentale (sia attivo che



placebo) sino a che MSD non abbia ricevuto conferma dell'approvazione dello Studio da parte delle Autorità Regolatorie ai sensi dell'art. 1 e sempre che le condizioni per il pagamento della prima tranche del contributo in base alla Tabella dei Pagamenti si siano verificate.

B. Fermi restando gli altri adempimenti previsti nel Contratto e nel Protocollo, nell'eventualità che si rendessero necessarie forniture aggiuntive del Medicinale Sperimentale al fine di continuare nell'espletamento dello Studio, l'Istituzione dovrà informarne MSD con anticipo di almeno 6 (sei) mesi rispetto all'esaurimento del Medicinale Sperimentale: le forniture aggiuntive verranno effettuate a condizione che MSD abbia ricevuto quanto di seguito indicato: (i) documentazione aggiornata per l'approvazione da parte del Comitato Etico; (ii) corrispondenza comprovante l'invio di idonea informativa al Comitato Etico da parte dello Sperimentatore Responsabile in relazione ai rapporti precauzionali sulla sicurezza ed agli aggiornamenti al Dossier dello Sperimentatore, se prescritti; (iii) relazioni periodiche in merito all'arruolamento dei pazienti, alla sicurezza e ai rendiconti quantitativi riguardo al Medicinale Sperimentale.

11. Indennizzi e assicurazione

A. MSD dovrà manlevare l'Istituzione, i suoi rappresentanti o funzionari e lo Sperimentatore Responsabile (i "Soggetti Garantiti") da responsabilità, oneri o pretese di terzi o sentenze conseguenti a vizi di fabbricazione del Medicinale Sperimentale fornito a termini del Contratto, ovvero alla sua mancata conformità alle specifiche di fabbricazione applicabili.

B. Al di fuori degli specifici obblighi di manleva assunti da MSD in base al paragrafo A che precede, l'Istituzione dovrà manlevare MSD, i suoi rappresentanti o funzionari, dirigenti, incaricati, dipendenti, la sua casa madre e le consociate in genere da responsabilità, oneri o pretese di terzi o sentenze conseguenti alla conduzione dello Studio (ivi compresi, a titolo non limitativo, l'uso e la conservazione del Medicinale Sperimentale) in modo non conforme al Protocollo.

C. Le obbligazioni di garanzia a carico di MSD saranno soggette alle seguenti condizioni:

(i) avviso immediato a MSD ogniqualvolta il Soggetto Garantito venga a conoscenza di circostanze dalle quali si possa desumere il verificarsi di un incidente comportante lesioni personali o morte o danni a cose ed immediata informativa a MSD relativamente a tutti i dati e circostanze di detto incidente;

(ii) adempimento da parte del Soggetto Garantito a tutte le sue obbligazioni relativamente alle procedure informative concernenti eventi pregiudizievoli come previste nel Contratto;

(iii) piena cooperazione ed assistenza da parte dei Soggetti Garantiti quanto alle indagini e alla contestazione delle domande o azioni unitamente alla autorizzazione di MSD ai fini della gestione e contestazione in via autonoma da parte di questa di dette domande o azioni;

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name or set of initials, located in the bottom right corner of the page.

(iv) i Soggetti Garantiti non dovranno transigere o conciliare dette domande o azioni in assenza del preventivo consenso scritto di MSD.

D. Gli obblighi previsti del D. Lgs. n. 81/2008 in materia di sicurezza sul lavoro gravano esclusivamente sull'Istituzione per quanto riguarda il personale che si trovi presso di essa nell'espletamento delle attività connesse all'attuazione del Contratto.

Lo svolgimento dello Studio è assistito da idonea copertura assicurativa, a carico del Promotore, ai sensi del D.M. 14.07.2009 e delle altre norme di legge e regolamentari applicabili.

12. Invenzioni e Brevetti

A. L'Istituzione prende atto e riconosce che il Medicinale Sperimentale che viene fornito all'Istituzione al fine di condurre lo Studio è oggetto di diritti di proprietà intellettuale appartenenti a MSD ovvero a questa concessi in licenza. Il Contratto non potrà essere considerato né interpretato nel senso di cedere, trasferire o concedere in licenza alcuno dei suddetti diritti di proprietà intellettuale a favore dell'Istituzione, salvo che per quanto riguarda i limitati diritti che consentano all'Istituzione di condurre lo Studio nel corso della durata del Contratto.

B. La proprietà ed i diritti relativi a qualunque scoperta, tecnologia, know-how o diversa proprietà intellettuale originale, brevettabile o meno, derivante dalla conduzione del Protocollo e dello Studio sarà soggetta alla disciplina che segue: le Invenzioni sviluppate esclusivamente dallo Sperimentatore Responsabile o dai dipendenti dell'Istituzione resteranno di proprietà dell'Istituzione (di seguito le **"Invenzioni dell'Istituzione"**); le invenzioni sviluppate congiuntamente da dipendenti o incaricati di MSD e dallo Sperimentatore Responsabile ovvero da dipendenti o incaricati dell'Istituzione resteranno di proprietà congiunta di MSD e dell'Istituzione (di seguito le **"Invenzioni Comuni"**). L'Istituzione informerà senza indugio MSD per iscritto riguardo a dette Invenzioni. L'Istituzione e MSD dovranno consultarsi e concordare le modalità di richiesta di Brevetto e di successivo utilizzo delle Invenzioni Comuni. A tal fine, l'Istituzione/lo Sperimentatore Responsabile si impegnano a notificare tempestivamente a MSD qualsiasi invenzione o scoperta.

C. Lo Sperimentatore Responsabile e/o l'Istituzione, qualora decidano autonomamente di utilizzare in qualsiasi modo a fini commerciali, in particolare mediante cessione o licenza, invenzioni o scoperte (brevettabili o meno) che possano scaturire dalle attività evidenziate nella proposta formulata e correlata all'uso del Medicinale Sperimentale in tutte le sue forme, si impegnano a darne comunicazione a MSD che, ove interessata, potrà sottoporre un'offerta: quest'ultima, a parità di condizioni offerte in buona fede, avrà prelazione su quelle di eventuali terzi.

D. Ferme le previsioni che precedono, tutte le invenzioni e scoperte derivanti dall'utilizzazione non autorizzata del Medicinale Sperimentale, brevettabili o meno, sviluppate da parte dello Sperimentatore Responsabile o dei dipendenti dell'Istituzione resteranno di esclusiva proprietà di MSD (di seguito le **"Invenzioni MSD"**). L'Istituzione

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. B.', is located in the bottom right corner of the page.

dovrà informare senza indugio MSD per iscritto riguardo alle Invenzioni MSD. A richiesta di MSD ed a spese di questa l'Istituzione fornirà a MSD l'assistenza necessaria per l'ottenimento dei brevetti concernenti dette Invenzioni MSD, ivi incluso il perfezionamento degli atti di cessione necessari e della documentazione ulteriore.

13. Comunicazioni

Ogniqualevolta si rendano necessarie comunicazioni a norma del Contratto, queste dovranno essere date per iscritto a mezzo posta prepagata e certificata o raccomandata (con avviso di ricevimento), corriere espresso (con avviso di ricevimento) o consegna a mano alla Parte interessata all'indirizzo di seguito indicato ovvero nel diverso luogo o località che ciascuna delle Parti avrà facoltà di indicare per iscritto all'altra Parte. Le comunicazioni si avranno per ricevute all'atto della loro ricezione.

Se dirette all'Istituzione:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, Palermo
Via del Vespro, 129. Legale rappresentante Commissario Dr. Fabrizio De Nicola
Attenzione: Prof. Antonio Craxi

Se dirette a MSD:

Dott. Giuseppe Michele Blasco
Direttore Medico Esecutivo
MSD Italia
Via Vitorchiano 151
00189 Roma, Italia
attenzione: Dott. Giuseppe Michele Blasco

14. Cessione

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si obbligano a non cedere né a subappaltare in tutto o in parte i diritti e le obbligazioni scaturenti dal Contratto a terzi senza la preventiva autorizzazione scritta di MSD, restando inteso che in tal caso la cessione e il subappalto non comporta alcuna modificazione agli obblighi e agli oneri dell'Istituzione e dello Sperimentatore Responsabile i quali rimangono i soli responsabili nei confronti di MSD della perfetta esecuzione del Contratto, anche per la parte subappaltata o ceduta. In caso di cessione o subappalto in tutto o in parte dei diritti e delle obbligazioni scaturenti dal Contratto l'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile dovranno garantire che i terzi cessionari o subappaltatori rispetteranno i termini e le condizioni di cui al Contratto. MSD ha la facoltà di cedere il Contratto alle sue consociate senza il preventivo consenso dell'Istituzione e dello Sperimentatore Responsabile. Cionondimeno MSD rimarrà responsabile della corretta esecuzione del Contratto.

15. Privacy e Protezione dei Dati Personali e Sensibili

A. L'Istituzione, e per essa lo Sperimentatore Responsabile, provvederà alla raccolta dei dati personali e sensibili dei pazienti, in funzione di quanto previsto dal Protocollo, ed a

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, located at the bottom right of the page.

tal fine si impegna ad ottenere il consenso al trattamento dei dati personali e/o sensibili da tutti i partecipanti allo Studio, ed a conservare la relativa documentazione nei propri archivi.

B. L'Istituzione, e per essa lo Sperimentatore Responsabile, garantisce che qualsiasi dato raccolto a livello individuale nel corso della Ricerca e che verrà fornito a MSD, lo sarà solo dopo essere stato anonimizzato (dato che a seguito di trattamento, non può essere più associato ad un interessato identificato o identificabile).

C. MSD garantisce che, ai sensi del D.Lgs. 196/2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali) i dati personali dello Sperimentatore Responsabile e del personale coinvolto nella Sperimentazione (di seguito il "Personale"), potranno essere trattati usando supporti cartacei e/o informatici e/o telematici, direttamente o anche attraverso terzi che gestiscano servizi e/o attività per conto della stessa MSD e/o delle aziende del suo gruppo (società collegate, controllate e/o che ne detengono il controllo, di seguito collettivamente il "Gruppo"), esclusivamente in funzione della esecuzione del Contratto e/o a fini di farmacovigilanza.

I suddetti terzi saranno impegnati contrattualmente con le società del Gruppo all'utilizzo di tali informazioni solo secondo le direttive ricevute, nel rispetto delle norme vigenti e delle linee guida della Casa Madre Merck & Co., Inc., di 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ, 07033, USA, esclusivamente per le finalità descritte ed in modo coerente con quanto stabilito da questa informativa. A tali terzi verrà inoltre chiesto di firmare un accordo di riservatezza che vietterà loro di condividere, vendere, fornire queste informazioni a terzi o di utilizzarle in maniera difforme da quanto contrattualmente convenuto. I dati potranno essere trasferiti, raccolti ed utilizzati all'interno del Gruppo. Nell'ambito delle attività espletate direttamente da titolari e/o responsabili di trattamento in seno al Gruppo, i dati dello Sperimentatore Responsabile e del Personale, verranno raccolti e conservati in banche dati contenute in server di proprietà dei titolari stessi e/o del Gruppo. Tali dati potranno essere trasferiti, raccolti ed utilizzati da MSD all'interno del Gruppo (società collegate, controllate e/o che ne detengono il controllo), in conformità al D.Lgs. 196/2003. MSD potrà consentire l'accesso ai dati a suoi rappresentanti residenti in altre nazioni ma solo per le finalità descritte e solo se saranno in grado di garantire il rispetto delle norme di sicurezza previste dal D.Lgs. 196/2003.

D. Ai sensi e per gli effetti del D. Lgs. n. 196/2003, per l'esecuzione del Contratto, le Parti, di comune accordo, consapevoli dei diritti a loro riconosciuti dall'art. 7 del predetto Decreto Legislativo, ed in particolare del diritto di richiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la modifica, la rettifica o la cancellazione dei propri dati, forniscono il proprio esplicito consenso al trattamento dei dati personali propri e delle persone che per esse agiscono, direttamente o anche attraverso terzi, esclusivamente per l'esecuzione del Contratto e per ottemperare ad obblighi previsti dalla legge. Per esercitare i diritti di cui all'art. 7 già citato, gli interessati dovranno contattare MSD anche per il tramite del suo rappresentante sul territorio italiano. Le previsioni del presente articolo assolvono i requisiti di informativa e consenso di cui al succitato Decreto Legislativo.

Si dà atto che ai sensi dell'articolo 5 del D.Lgs. n. 196/2003 il rappresentante designato da MSD sul territorio dello Stato Italiano è MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151 00189

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. B. G.', is located in the bottom right corner of the page.

– Roma, Telefono: 06 361911, Fax 06 36380252, indirizzo e-mail privacy_italy@merck.com.

L'Istituzione, ai fini dell'esecuzione del Contratto, è Titolare del Trattamento dei dati personali, anche dei pazienti. Il Responsabile del Trattamento dei Dati Personali per conto dell'Istituzione è il Dr Maria Cristina Lorenzini c/o Policlinico Paolo Giaccone, Responsabile del Sistema Informativo Aziendale e della Privacy del Policlinico Paolo Giaccone via del Vespro Telefono 0916555000 fax 0916529124

16. Legge applicabile e foro competente

Il Contratto è retto dalla la legislazione italiana e verrà interpretato alla stregua del diritto italiano. Per ogni controversia relativa all'interpretazione ed esecuzione del Contratto, sarà competente in via esclusiva il Tribunale di Palermo.

17. Pubblicità

Nessuna delle Parti potrà utilizzare il nome dell'altra Parte (ovvero il nome di qualsiasi divisione o società consociata a MSD) in assenza di preventivo consenso scritto. Nessun comunicato stampa, pubblicità o dichiarazione pubblica, sia orale che scritta, salvo che le Presentazioni Pubbliche di cui all'articolo 10, potranno essere rilasciati da parte dell'Istituzione o dello Sperimentatore Responsabile in relazione al Contratto nonché al Studio in assenza del preventivo consenso scritto da parte di MSD.

18. Autonomia

Resta convenuto tra le Parti che l'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile agiranno in autonomia e non quali dipendenti, rappresentanti o associati di MSD. L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile non avranno alcun potere di rappresentanza di MSD né capacità di impegnarsi o agire in sua vece.

19. Modifiche al Contratto

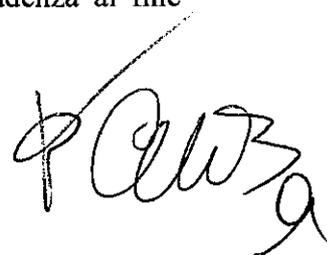
Il Contratto non potrà essere modificato salvo che mediante atto scritto sottoscritto da entrambe le Parti.

20. Autonomia delle previsioni

Nel caso in cui alcuno dei termini o delle condizioni di cui al Contratto dovesse risultare contrario alla legge, non valido o non eseguibile, e la sua eliminazione comportare pregiudizio agli interessi di una delle Parti, i restanti termini e condizioni del Contratto non ne saranno pregiudicati e detti termini e condizioni conserveranno la loro validità ed efficacia nei limiti massimi consentiti dalla legge.

21. Rinunzie

Il mancato esercizio o godimento di un diritto spettante ad alcuna delle Parti da parte di essa non comporterà rinuncia a tale diritto né costituirà motivo di decadenza al fine

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. C. W. B. 9', is located in the bottom right corner of the page.

dell'esercizio o godimento dello stesso in qualsiasi momento o occasione successivi.

22. Contrasto alla corruzione di funzionari pubblici

L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile dichiarano di essere al corrente del fatto che MSD Italia ha intrapreso attività di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 08.06.2001 n. 231, nonché, in quanto applicabile, del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche ed integrazioni. L'Istituzione si impegna a collaborare in buona fede con il personale di MSD al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto da MSD.

La mancata collaborazione su ragionevole richiesta sarà considerata grave inadempimento del Contratto e darà titolo a MSD di risolverlo con effetto immediato ai sensi dell'art. 1456 c.c.

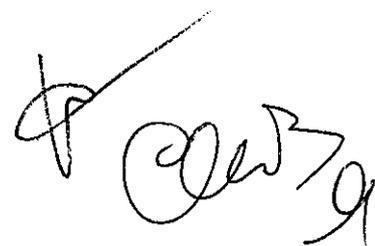
L'Istituzione e lo Sperimentatore Responsabile si obbligano a non corrispondere, direttamente o indirettamente, denaro ovvero altra utilità (di seguito "**Pagamenti**") a favore di Funzionari Governativi (definiti come appresso) ove tali Pagamenti abbiano lo scopo di influenzare le decisioni o i comportamenti concernenti l'oggetto del Contratto ovvero altri aspetti delle attività di MSD. Il termine "**Funzionario Governativo**" indicherà (i) qualsiasi funzionario o dipendente dello Stato o di organizzazione pubblica internazionale, (ii) qualsiasi persona che agisca ufficialmente per conto di uno Stato o di una organizzazione pubblica internazionale e (iii) qualsiasi funzionario di un partito politico o candidato a carica pubblica. L'Istituzione dovrà riferire a MSD di qualunque violazione alle prescrizioni di cui al presente paragrafo con impegno a rendere disponibili per MSD o per i suoi rappresentanti tutte le relative attestazioni e la restante documentazione a fini di disamina.

23. Forza maggiore

L'inadempimento di una delle Parti alle obbligazioni di cui al Contratto dovuto a forza maggiore (intendendosi per tali leggi o regolamenti di qualunque governo, guerra, insurrezione, distruzione di unità produttive, incendio, inondazione, terremoto o tempesta, interferenze con il lavoro, carenza di materie prime, interruzioni di pubblici servizi o di trasporti pubblici inaspettati) ovvero a qualsiasi altra causa al di fuori del ragionevole controllo della Parte interessata non costituirà violazione del Contratto e detta Parte sarà esentata dall'adempimento della obbligazione relativa per la durata della impossibilità a provvedervi, a condizione che detta impossibilità venga resa nota all'altra Parte per iscritto e che venga impiegata la massima diligenza al fine di far cessare l'evento di forza maggiore, porvi rimedio o altrimenti porvi fine.

24. Totalità degli accordi

Il Contratto, ivi inclusi i relativi allegati e tabelle, costituisce la totalità degli accordi esistenti tra le Parti in relazione al contenuto dello stesso. Esso supera ed annulla tutti i precedenti accordi tra le Parti, sia orali che per iscritto, in relazione al contenuto dello stesso. Nel caso di qualsiasi discrepanza tra il Contratto e l'allegato Protocollo rif. **MISP n° 57238** (Allegato A) il testo del Contratto avrà prevalenza.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized initial 'P' followed by a cursive name and the number '9'.

Le Parti si danno reciproco atto di avere negoziato adeguatamente il contenuto della presente Convenzione e di ritenere pertanto inapplicabile ad essa l'art. 1341 cod. civ.

In fede di quanto precede le Parti hanno stipulato, in persona dei loro rappresentanti debitamente autorizzati, il Contratto.

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"
DI PALERMO

MERCK SHARP & DOHME CORP.

FIRMA



NOME Dott. Fabrizio De Nicola

QUALIFICA Commissario

DATA 20-03-2018

FIRMA

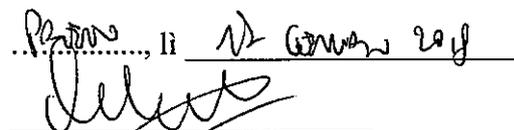


NOME Dott. Giuseppe Michele Blasco

QUALIFICA Direttore Medico Esecutivo

DATA 21/12/2017

Dichiaro di aver letto e di accettare i termini del Contratto che mi riguardano e che intendo svolgere e compiere le attività a me affidate per lo Studio in conformità allo stesso ed al Protocollo. Dichiaro altresì di consentire al trattamento, comunicazione e esportazione dei miei dati personali per gli usi e le comunicazioni necessarie ai fini della esecuzione del Contratto e delle richieste ed esame da parte di qualsiasi autorità sanitaria o di controllo.

Palermo, li 12 Gennaio 2018


Prof. Antonio Craxi
Sperimentatore Responsabile

ALLEGATO A
(Protocollo)

ALLEGATO B
(Preventivo di spesa)

ALLEGATO C
(Tabella dei pagamenti)

ALLEGATO D
(Formulario di aggiornamento periodico)

ALLEGATO E
(Global Safety Intake Form)

ALLEGATO F
(Global Safety Fax Form)

A handwritten signature in black ink, located in the bottom right corner of the page. The signature is cursive and appears to be the name 'P. O'Leary'.

CARTA INTESTATA DEL CENTRO SPERIMENTATORE

MISP Protocol Identification n° 57238	
Study Title:	"Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnormalities – EGG 18".
Request Date:	April 26 th 2017
Institution Name	Gastroenterology and Hepatology Unit Di.Bi.M.I.S., University, Palermo, Italy
Investigator Contact Information:	Prof. Antonio Craxì, Full Professor of Gastroenterology.
Full address	Gastroenterology and Hepatology Unit Di.Bi.M.I.S., University, Palermo, Italy Piazza delle Cliniche 2, 90127 Palermo, ITALY
Phone No.	Tel: +39 091 655 2280
Fax No.	
e-mail address	antonio.craxi@unipa.it



2.1 Objectives & Hypotheses

2.1 List the objectives.

The primary objectives of this study are as follows:

- To evaluate the proportion of subjects with sustained viral response 12 (SVR 12) weeks after cessation of treatment in HCV-Infected Patients, with non- severe fibrosis, with or without insulin resistance (IR) and/or diabetes mellitus (DM) treated with EBR/GZR Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve. .

The secondary objectives of this study are as follows:

- To evaluate the safety/tolerability of EBR/GZR treatment
- To determine the proportion of subjects who attain SVR at 24 weeks after cessation of treatment (SVR24)
- To evaluate the proportion of subjects with virologic failure
- To evaluate the emergence of viral resistance to EBR/GZR at failure
- To evaluate insulin resistance using homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) at baseline and follow-up week 12 (exploratory analysis)
- Comparisons between clinically relevant subgroups (including IR and DM) according SVR12 and SVR24 (exploratory analysis)

Primary Outcome Measures:

- To evaluate the proportion of subjects with SVR 12 weeks after cessation of treatment in HCV-Infected Patients, with non- severe fibrosis, with or without IR and/or DM treated with EBR/GZR Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve [Time Frame: at 12 weeks]



Secondary Outcome Measures:

- Evaluation of the safety and tolerability of EBV/GZR treatment by number of patients with treatment-related adverse events reported [Time Frame: 12 weeks after cessation of treatment]
- Proportion of subjects who attain SVR24 [Time Frame: at 24 weeks after cessation of treatment]
- Proportion of subjects with virologic failure [Time Frame: until 12 weeks after cessation of treatment]
- Evaluation of the emergence of viral resistance to EBV/GZR during treatment and until 12 weeks after cessation of treatment in failing patients [Time Frame: until 12 weeks after cessation of treatment]
- Assessments of insulin resistance were measured using HOMA-IR at baseline and follow-up week (FW)12 (exploratory analysis)
- Comparisons between clinically relevant subgroups (including IR and DM) according SVR12 and SVR24 (exploratory analysis)

2.1.1 List the clinical hypotheses.

Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks will be effective in HCV-infected G1b Treatment-Naïve patients with F0-F2 fibrosis with or without glucose abnormalities as measured by the proportion of subjects with sustained viral response 12 weeks after cessation of treatment (SVR 12). [Time Frame: at 12 weeks]

2.2 Background & Rationale, Significance of Selected Topic & Preliminary Data

Elbasvir (EBR) is a once-daily NS5A inhibitor and grazoprevir (GZR) is a once-daily HCV NS3/4A protease inhibitor. The combination of EBR and GZR is approved in Europe, the United States, Canada, and other countries worldwide. EBR/GZR demonstrated broad activity vs most HCV genotypes in vitro. (1-3)

EBR/GZR was efficacious in treatment-naïve and -experienced individuals, cirrhotic and noncirrhotic individuals, HIV/HCV co-infected individuals, and those with chronic kidney disease. (4-7)

To date few data are available on EBR/GZR 8 weeks short treatment in HCV-infected

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. O'Neil 91', is located in the bottom right corner of the page.

patients with genotype 1b and low grade of fibrosis (F0-F2), particularly in patients with or without glucose abnormalities such as insulin resistance (IR) and diabetes mellitus (DM).

Some studies assessed the risk of DM or IR. HCV infection is significantly associated with DM/IR compared with healthy volunteers and patients with hepatitis B virus infection. Glucose abnormalities were associated with advanced liver fibrosis, lack of sustained virologic response to interferon alfa-based treatment and with a higher risk of HCC development. As new antiviral therapies may offer a cure for HCV infection, such data should be taken into account, from a therapeutic and preventive point of view, for liver and non-liver consequences of HCV disease. (8)

It is demonstrated that advanced cirrhosis is associated with insulin insensitivity and reduced glucose effectiveness. (9)

In individuals with HCV GT1 or 3 infection, insulin resistance is correlated with degree of fibrosis. People with more advanced fibrosis have a higher degree of insulin resistance. (10-11)

HCV viral clearance is associated with improved insulin resistance in individuals with some genotypes, particularly in genotype 1. (12)

Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) is a surrogate assessment of insulin resistance $HOMA\ IR = \frac{[insulin\ (\mu IU/mL) \times glucose\ (mg/dL)]}{405}$. A conservative threshold of HOMA-IR ≥ 3.0 is employed to define insulin resistance, as used in previous studies of people with HCV infection. (13)

HCV may cause diabetes via insulin resistance. Insuline resistance may be a direct consequence of HCV infection, although the specific role of individual viral genotypes needs to be defined. Insulin resistance and diabetes negatively impact the course of natural and treated HCV infections. (14)

Further studies are needed to evaluate the impact of glucose abnormalities in patients treated with interferon-free antiviral therapies.

In this study, we will evaluate a short treatment of EBR/GZR for 8 weeks in HCV-infected patients with genotype 1b and low grade of fibrosis (F0-F2) with or without glucose abnormalities such as IR and DM.

2.3 Study Design

Study Type: Interventional

Study Design: Intervention Model: Single Group Assignment
Masking: Open Label

Primary Purpose: Treatment

Seventy-five (75) treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1b infection (without cirrhosis) with or without glucose abnormalities such as insulin resistance and or diabetes will be consecutively enrolled.

We decided to include also patients with glucose abnormalities at baseline screening since data on these patients are scanty, and inclusion of this subgroup of patients better reflects the clinical practice. We will consecutively enroll patients, without fixing a specific rule (e.g. sample allocation ratio) for recruitment of patients with and without glucose abnormalities. This will allow to evaluate the proportion of patients with and without glucose abnormalities at baseline (a useful approach to understand the impact of patients with glucose abnormalities in real life) and to perform explorative analyses to compare patients with or without glucose abnormalities according to SVR.

There will be one treatment group with EBV/GZR (50/100 mg) once daily without regards to food for **8 weeks**.

EBV/GZR is manufactured as a 50/100 mg tablet for oral administration. Subjects will take 1 tablet daily without regards to food.

Inclusion Criteria:

- Willing and able to provide written informed consent
- Male or female, age ≥ 18 years
- Chronic HCV infection (≥ 6 months) documented by prior medical history or



liver biopsy, only **genotype 1b** virus. (Positive for anti HCV antibody, HCV RNA, or an HCV genotype)

- Treatment-naïve with no prior exposure to any IFN, RBV, or approved or experimental HCV-specific DAA
- Non severe fibrosis ($F \leq 2$) according to Metavir score if a biopsy was performed or elasticity measured by Fibroscan® lower than 9.5 kPa or Fibrotest® lower than 0.59 or Fibrometer® lower than 0.63 if Fibroscan® cannot be performed.
- Patients who are HBV core antibody positive. These patients should be monitored for hepatitis flare or HBV reactivation during HCV treatment and post treatment follow-up. Appropriate patient management for HBV infection as clinically indicated should be initiated as recommended by the European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017).
- Females of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test at screening and a negative urine pregnancy test on Day 1 prior to enrollment
- Male subjects and female subjects of childbearing potential who engage in heterosexual intercourse must agree to use 2 effective method(s) of contraception from at least two weeks prior to Day 1 through 14 days after the last dose of study drugs.
- A female subject who is not of reproductive potential is eligible without requiring the use of contraception. A female subjects who is not of reproductive potentials is defined as one who has either 1) reached natural menopause (defined as 12 months with no menses without an alternative medical cause), 2) 6 weeks post surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy, or 3) bilateral tubal ligation.
- A male subject who is not of reproductive potential is eligible without requiring the use of contraception. A male subject who is not of reproductive potential is defined as: one who has undergone a successful vasectomy. A successful vasectomy is defined as: (1) microscopic documentation of azoospermia, or (2) a vasectomy more than 2 years ago with no resultant pregnancy despite sexual activity post vasectomy.
- Lactating females must agree to discontinue nursing before starting study drug
- Subject must be of generally good health, with the exception of chronic



HCV infection, and glucose abnormalities as determined by the Investigator

- Subject must be able to comply with the dosing instructions for study drug administration

Exclusion Criteria:

- Is under the age of legal consent, is mentally or legally incapacitated, has a history of a clinically significant psychiatric disorder which, in the opinion of the investigator, would interfere with the study procedures.
- Current or prior history of any of the following:
 - Clinically significant illness (other than HCV) or any other major medical disorder that may interfere with subject treatment, assessment or compliance with the protocol; subjects currently under evaluation for a potentially clinically significant illness (other than HCV) are also excluded
 - Gastrointestinal disorder or post-operative condition that could interfere with the absorption of the study drug
 - History of decompensation (e.g., clinical ascites, encephalopathy, and/or variceal hemorrhage)
 - Solid organ transplantation (including hematopoietic stem cell transplants) other than kidney, cornea and hair.
 - Significant cardiac disease
 - Unstable psychiatric condition including hospitalization, suicidal attempt, and/or a period of disability as a result of their psychiatric illness within 2 years prior to Screening
 - Malignancy within the 5 years prior to Screening, with the exception of specific cancers that have been cured by surgical resection (e.g., basal cell skin cancer, etc.). Subjects under evaluation for possible malignancy are not eligible
 - Significant drug allergy (e.g., hepatotoxicity)

[Handwritten signature]

- Subject has the following laboratory parameters at Screening:
 - ALT > 10 x the upper limit of normal (ULN)
 - AST > 10 x ULN
 - Direct bilirubin > 1.5 x ULN
 - Platelets < 75,000/ μ L
 - Creatinine clearance < 50 mL/min as calculated by the Cockcroft-Gault equation
 - Hemoglobin < 10 g/dL
 - Albumin < 3 g/dL
 - INR > 1.5 x ULN unless subject has known hemophilia or is stable on an anticoagulant regime affecting INR

- Chronic liver disease of a non-HCV etiology (e.g., hemochromatosis, Wilson's disease, α -1 antitrypsin deficiency, cholangitis)
- Infection with human immunodeficiency virus (HIV)
- HBsAg positive patients
- Clinically-relevant alcohol or drug abuse within 12 months of Screening.
- Use of any prohibited concomitant medication listed in the specific SmPC section.
- Known hypersensitivity to the study drug, the metabolites, or formulation excipient
- Is currently participating or has participated in a study with an investigational compound within 30 days of signing informed consent and is not willing to refrain from participating in another study.
- (female) is pregnant, lactating, expecting to conceive or donate eggs, or is of childbearing potential and unwilling to commit to two methods of birth control throughout treatment and after the completion of all treatment (see Inclusion Criteria); or male subject is planning to impregnate or provide sperm donation or has a female sexual partner of childbearing potential and is unwilling to commit to using a two methods of birth control

[Handwritten signature]

throughout treatment and after the completion of all treatment (see Inclusion Criteria).

- had a life-threatening SAE during the screening period.
- is a member or a family member of the investigational study staff or sponsor staff directly involved with this study.
- has evidence or history of chronic hepatitis not caused by HCV, including but not limited to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), drug-induced hepatitis, and autoimmune hepatitis.
- For subjects diagnosed with diabetes mellitus, documented HbA1c >8.5% (to exclude uncontrolled diabetes)
- Has any of the following conditions:
 - Subject with a history of gastric surgery (e.g., stapling, bypass) or subject with a history of malabsorption disorders (e.g., celiac sprue disease).
 - Any medical condition requiring, or likely to require, chronic systemic administration of corticosteroids during the course of the trial.
 - Has exclusionary laboratory values as listed below
- **Exclusionary laboratory values:**
 - hemoglobin < LLN (lower limit of normal) of laboratory reference range
 - neutrophils <1.5 x 10³/μL (<1.2 x 10³/μL for Blacks)
 - platelets <75 x 10³/μL
 - direct bilirubin >1.5 x ULN
 - Total Bilirubin >1.6 mg/dL unless history of Gilbert's disease. (If Gilbert's disease is the proposed etiology, this must be documented in the subject's chart)
 - Serum Albumin < 3.0 g/dL (lower limit of normal) of laboratory reference range



- creatinine clearance <50 mL/min
- INR >1.5
- ALT >350
- AST >350

2.4 Study Flowchart

	Baseline	TW4	TW8	FUW12	FUW24
Inform consent	X				
Medical History/Physical Exam.	X				
BMI	X				
Inclusion/exclusion criteria	X				
Adverse events		X	X	X	X
Ultrasound (if not documented in medical chart)	X				
Hematology	X	X	X	X	X
Prothrombin time					
Blood chemistry (fasting glucose, including AST, ALT, Bilirubin, YGT, Phosphatase alc., creatinine,	X	X	X	X	X
Urine pregnancy test	X	X	X		
Confirmation of birth control use	X	X	X		
HCV-GENOTYPE (if not documented in medical chart)					
HCV-RNA PCR	X		X	X	X
HBSAg, HBV Core, HIV Ab	X				
HOMA-IR	X			X	X

2.5 Study Procedures

75 HCV G1b consecutive naïve patients with F0-F2 fibrosis, with or without glucose

Handwritten signature: K. Chew

abnormalities will be treated with EBR/GZR 50 mg/100 mg for 8 weeks.

Screening assessments will be completed within 28 days of the Day 1 visit. The screening window can be extended to 42 days for subjects requiring a liver biopsy, or extenuating circumstances.

All subjects will complete the following study visits: Screening, Day 1, and on-treatment visits at the end of week 4 and week 8.

Post-treatment visits will occur at Weeks 12 and 24 after last dose of study drug.

All subjects will complete the post-treatment Week 12 visit. Subjects who achieve SVR12 (HCV RNA < LLOQ at post-treatment Week12) will complete the post-treatment Week 24 visit.

Screening assessments will include physical examination, medical history, height, weight, BMI, vital signs, adverse events related to screening procedures, concomitant medications, safety laboratory tests (including hematology, chemistry, and coagulation), HCV RNA, serology (HCV, HBV), serology and/or antigen testing for HIV, HCV genotyping, hemoglobin A1c (HbA1c), HOMA-IR, assessment of the absence of cirrhosis or severe fibrosis (including Fibrotest® and Fibroscan®), serum β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) (females of child-bearing potential only), urinalysis.

On-treatment assessments include adverse events (AEs), concomitant medications, study medication dispensation and pill count, physical examination, weight, vital signs, safety laboratory tests, HCV RNA, and urine pregnancy tests (females of child bearing potential only).

Post-treatment assessments include AEs, concomitant medications, vital signs, safety laboratory tests (including hematology, chemistry, and coagulation), HCV RNA, and urine pregnancy tests (females of child-bearing potential only), HOMA-IR

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. B. G.', is located at the bottom right of the page. A diagonal line is drawn over the signature.

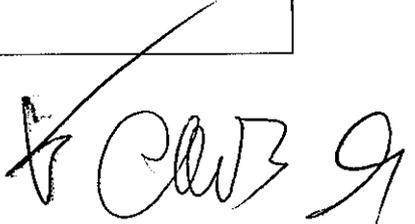
<p>2.6 Study Duration</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3 months for Patients' Recruitment • 2 months (8 weeks) of Treatment • 3 months of Follow Up (SVR12) + other 3 months FU
<p>2.7 Statistical Analysis and Sample Size Justification</p>	<p>Principal Investigator/dedicated statistician will be responsible for analyzing the study data.</p> <p>This single arm study is aimed at describing the antiviral efficacy of elbasvir/grazoprevir 50mg/100mg without ribavirin for 8 weeks in a group of treatment naïve G1b HCV infected patients with F0-F2 fibrosis with or without glucose abnormalities.</p> <p>The single arm design has been chosen as an appropriate tool for this interventional study, considering that the efficacy of elbasvir/grazoprevir has been established in a large number of patients in randomized controlled trials.</p> <p>In the C-WORTHY trial (Lawitz et al. Lancet 2015;385:1075-86), the rate of SVR12 in the no ribavirin arm (Subgroup analysis by ribavirin status) was 95% in patients with cirrhosis, 94% in PR-null responders, 98% in patients with genotype 1b.</p> <p>In the phase 3 C-EDGE TREATMENT-EXPERIENCED trial in patients with HCV G1,4-6 infection who previously failed peginterferon/RBV (Paul Kwo et al. ILC 2015), the SVR12 rate in the no ribavirin 12 weeks arm was 92% overall, and 100% in G1b patients.</p> <p>In the C-SALVAGE trial (Xavier Forns et al J.Hepatol. 2015), a phase 2 study evaluating 12 weeks of Grazoprevir/Elbasvir + RBV in HCV G1 infected patients who had failed prior DAA-based therapies with first generation PIs, the SVR12 rate was 94.1% in the cirrhotic subgroup, while in the G1b the overall SVR was 98%. In a recent report from Zeuzem et al EBR/GZR in more than 1000 G1b HCV infected patients showed high levels of SVR12 reaching 99% of response. (Zeuzem S. , Serfaty L. et al., High Efficacy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1b Infection Treatment With Elbasvir/Grazoprevir for 12 Weeks: An Integrated Analysis - Poster 874 presented at AASLD 2016)</p>

We will perform descriptive analyses by tabulating frequencies and percentages (categorical variables) and mean and median values, standard deviations (SD), quartiles and extreme values (continuous variables) for baseline characteristics and for primary and secondary endpoints. For the study endpoints, 95% confidence intervals will also be presented. Descriptive data will also be examined graphically through histograms and box-and-whisker plots.

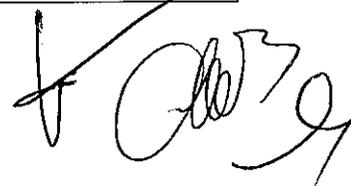
Descriptive analyses and comparisons in SVR12 and SVR24 between clinically relevant subgroups (i.e., IR and DM) will be performed for exploratory purpose only, using contingency tables and through chi-square test, or exact Fisher test, as appropriate. Associations between SVR12 and SVR24 and IR and DM will also be quantified by computing multivariate odds ratios (OR) and the corresponding 95% confidence intervals (CI), after adjustment for selected covariates (such as age and sex), if numbers will allow these analyses.

All data-analyses will be performed on all patients receiving at least one dose of study treatment (the full analysis set). Adverse events occurring anytime during the treatment period and the initial 14 days of post-therapy follow-up will be included in the tolerability analyses. p-values of 0.05 or less will be considered statistically significant and all tests will be two-sided.

A sample size of about 75 patients produces a two-sided 95% confidence interval with a width equal to 11% when the sample proportion for SVR12 is 95% (i.e., confidence interval between 87% and 98%), equal to 14% when the sample proportion is 90%, equal to 16% when the sample proportion is 85% (with a maximum width equal to 22% when the sample proportion is 50%). This calculations were performed using PASS v.11 software (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

A handwritten signature in black ink, appearing to read "CWB 9", is located at the bottom right of the page.

<p>2.8 Specific Drug Supply Requirements</p>	<p>Open label drug supplies will be required by MSD.</p> <p>Clinical supplies are to be packaged and labeled for each patient by MSD</p> <p>A translation of the label text and patient instructions will be provided in native language.</p> <p>The EUDRACT number will be obtained by the investigator and provided to the MSD office.</p> <p>The investigator will be responsible for the destruction of the supplies at the study center pursuant to the ICH/GCP Guidelines, local regulations and the investigator's institutional policies. Clinical supplies must be received by a designated person at the study site, handled and stored safely and properly, and kept in a secured location to which only the investigator and designated assistants have access. Clinical supplies are dispensed in accordance with the protocol. The investigator is responsible for keeping accurate records of the clinical supplies, the amount dispensed to and returned by the patients, and the disposition at the end of the study.</p>
<p>2.9 Adverse Experience Reporting</p>	<p>Specific adverse events will be identified and they will be reported to the Italian Agency for Drugs (AIFA).</p> <p>TOLERABILITY ASSESSMENTS</p> <p>For the International Conference on Harmonization (ICH), an adverse event (AE) is defined as any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with the treatment. An AE can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product.</p> <p>Serious Adverse Event (SAE) is any untoward medical occurrence or effect that at</p>



any dose:

1. Results in death;
2. Is life-threatening;
3. Requires hospitalization or prolongation of existing inpatients' hospitalization;
4. Results in persistent or significant disability or incapacity; and/or
5. Is a congenital anomaly or birth defect;
6. Is a cancer;
7. Is associated with an overdose;
8. Is an Other Important Medical Event.

Life-threatening in the definition of a serious adverse event refers to an event in which the subject was at risk of death at the time of event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.

Medical judgment should be exercised in deciding whether an adverse event/reaction is serious in other situations. Important adverse events/ reactions that are not immediately life-threatening or do not result in death or hospitalization, but may jeopardize the subject or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above, should also be considered serious.

The severity of AEs will be graded according to the following definitions:

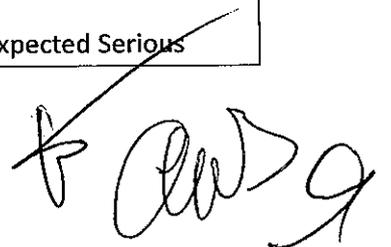
Mild: awareness of sign, symptom, or event, but easily tolerated;

Moderate: discomfort enough to cause interference with usual activity and may warrant intervention;

Severe: incapacitating with inability to do normal daily living activities or significantly affects clinical status, and warrants intervention;

- The Investigator-Sponsor is required to provide Merck with specified adverse experiences listed in the IIS/OCS CTRA (Clinical Trial Research Agreement) within two working days or as otherwise stated in the CTRA for Clinical IIS/OCS Studies using Non-Marketed Merck Product.

- Serious Adverse Experiences (SAEs) and Suspected Unexpected Serious

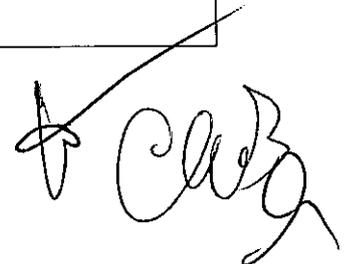


Adverse Reactions (SUSAR) must be reported to Merck regardless of causality to the Merck Product (marketed and/or investigational).

- Serious adverse experience reports and any other relevant safety information (e.g. pregnancy, see below) must be reported to Merck (Attn: Global Safety; FAX 215 993-1220) within two (2) business days or as otherwise stated in the CTRA of learning of the SAE or SUSAR
- Any new or changed SAE information should be forwarded to Merck (Attn: Global Safety, FAX 215-993-1220) within two (2) business days or as otherwise stated in the CTRA of learning of the new information.
- The SLRM/C or CDS should provide Investigator-Sponsor with MISP SAE Fax Cover Form (1301_ER29_ IIS OCS AE Fax Form) for use when reporting SAEs, SUSARs, pregnancies and other safety related events to Merck.

Any occurrence of the following events or outcomes in a subject in the trial must be reported expeditiously by the investigator or qualified designee to the sponsor's Global Safety representative or designee using the Global Safety Intake Form provided by the sponsor/designee – or a sponsored-approved equivalent form – within 1 working day of becoming aware of the event, sending it to the Global Safety Department of MSD FAX: 001 215 993-1220).

1. SAE (including SAEs associated with overdose, pregnancy, exposure during pregnancy or lactation – including the pregnancy of a male subject's female partner who has provided written informed consent to provide information regarding pregnancy)
2. Death
3. Planned hospitalizations (not previously reported in the medical history)
4. Events of clinical interest
5. Cancer



Any occurrence of a product quality complaint in the trial must be reported expeditiously (within 2 working days) by the investigator or qualified designee to the sponsor's Designated Point of Contact in MSD Italy, either by telephone or by sending the form named "Product Quality Complaint Reporting Form" filed in the ITF.

Contact data are: fax 06-36380985; medicalinformation.it@merck.com

Phone: 06-36191333.

Pregnancy:

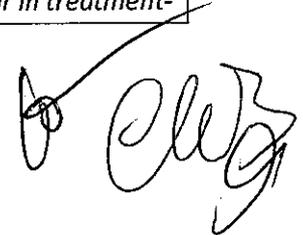
While not considered an adverse experience all reports of pregnancy occurring in association with use of a Merck Product must be reported to Merck (Attn: Global Safety; FAX 215 993-1220) within 2 business days or as otherwise stated in the CTRA of learning of the pregnancy.

Any occurrence of pregnancy, exposure during pregnancy or lactation NOT associated with an SAE in a subject in the trial must be reported expeditiously by the investigator or qualified designee to the sponsor or designee using the Global Safety Intake Form within 2 working days of becoming aware of the event. In this trial the pregnancy of a male subject's female partner who has provided written informed consent to provide information regarding pregnancy must be reported using the

Global Safety Intake Form within 2 working days of becoming aware of the event.

2.11 References

1. Summa V, Ludmerer SW, McCauley JA, et al. MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4161-4167;
2. Harper S, McCauley JA, Rudd MT, et al. Discovery of MK-5172, a macrocyclic hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitor. *ACS Med Chem Lett.* 2012;3:332-336;
3. Coburn CA, Meinke PT, Chang W, et al. Discovery of MK-8742: an HCV NS5A inhibitor with broad genotype activity. *ChemMedChem.* 2013;8:1930-1940
4. Kwo P, Gane E, Peng C-Y, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2017;152:164-175.e4;
5. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-



naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386:1537-1545;

6. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK 8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e319-e327;
7. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:1-13
8. AC Desbois et al. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol* 2017 March 7; 23(9): 1697-1711
9. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, McIntyre N. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia*. 1993;36:121-128
10. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*. 2006;44:1648-1655;
11. Cua IHY, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008;48:723-731
12. Thompson AJ, Patel K, Chuang W-L, et al; for the ACHIEVE-1 and ACHIEVE-2/3 Study Teams. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut*. 2012;61:128-134
13. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47
14. A.Lonardo, LE.Adinolfi, S.Petta, A.Craxì, P.Loria. Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 7, 2009

[Handwritten signature]

Version 2.0 (effective 02-Nov-2016)

MERCK & CO., INC.

Kenilworth, N.J., U.S.A.

Please note, this is a locked template with embedded formulas in order to execute a Fair Market Value assessment in a timely fashion. Any alterations of this locked template will cause significant delays in performing your analysis and getting a final decision for funding

Please complete the Fair Market Value (FMV) Study Budget Template in conjunction with the submission of your protocol. FMV budget assessments are only completed for full protocols, not study concepts.

If you have received the Budget worksheet electronically, please note that there are Excel formulas that automatically calculate your costs and totals. Please list each study related cost in the section you feel most appropriate.

Procedures are the activities being performed on the subject.
Other Direct Costs (ODC) are any costs that are not directly related to the procedures or activities being performed on the subject.

Trial Information			
Investigator Name:	Gastroenterology and Hepatology Unit, Di.Bi.M.I.S., University, Palermo, Italy		
Length of Trial:	14 months		
Phase (I - IV):	Phase 3b		
Indication (ICD Code):	Chronic Hepatitis C without mention of hepatic coma (070.54)		
Protocol Title:	Study to investigate the efficacy of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination (SOF/LED) in G1b Treatment-Naive HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without direct-acting antiviral (DAA) resistance		

1. Enter all information related to the trial in this section (all pink cells)

Please use the calculator below if you would like to convert personnel costs into hourly rates. Use hourly rate codes in Other Direct Costs section.	
Length of study in years:	1
Personnel effort % per year:	1
Personnel yearly salary:	
Fringe:	
HOURLY RATE:	\$0,00

2. Enter all information related to the number of sites, enrolled patients, trial location (country) and OH in this section (all pink cells)
If no OH, enter 0 (zero)

3. Select the currency type, enter the exchange rate in this section (all pink cells)
(FOREX rate should be 1 for all US Studies)

Budget Information			
Number of Sites:	1	Country:	
Number of Enrolled Patients:	75	Total Cost: (USD)	113.742,63
Overhead Percent:	0%	Local Currency Cost:	104.350,00
		FOREX rate:	1,09
		Local Currency Type:	Euro

4. Enter the procedures and additional Other Direct Costs (ODC) total quantities and selected costs. Select the appropriate codes as provided. If the procedure or ODC is not listed, please enter the item under additional costs at the patient or site level (with or without overhead). Add any additional descriptions or budget justifications in column J.

Handwritten signature and initials

Selected Per Patient Procedures (Overhead applied): 119.9 per patient

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
*ADVE	Adverse Events Assessment	5,00	22,00	23,98	110,00	119,90
*INEX	Inclusion/Exclusion Criteria			0,00	0,00	0,00
*INCO	Informed Consent Process			0,00	0,00	0,00
RCM	Review Concomitant Medications			0,00	0,00	0,00
WTR	RECIST measurements			0,00	0,00	0,00
99205	Initial Visit w Hist, Phys & Vitals			0,00	0,00	0,00
99212	Follow-Up Visit w Phys/Vitals			0,00	0,00	0,00
99211	Brief Visit w/ Vitals			0,00	0,00	0,00
NC008	Simple Telephone Consult/Visit			0,00	0,00	0,00
81000	Dip Stick UA w/ Microscopy			0,00	0,00	0,00
81002	Dip Stick UA w/o Microscopy			0,00	0,00	0,00
NC067	Urine Collection, Up to 24 Hours			0,00	0,00	0,00
84703	Urine Pregnancy Test, Qualitative			0,00	0,00	0,00
84702	Serum Pregnancy Test, Quantitative			0,00	0,00	0,00
74176	CT scan (no contrast)			0,00	0,00	0,00
74177	CT scan (with contrast)			0,00	0,00	0,00
BIOPSY	Tumor biopsies (Please indicate location of Biopsy and whether pathology is included in the notes section (column J))			0,00	0,00	0,00
71020	Chest Xray			0,00	0,00	0,00
76498	MRI, Unlisted or Suspicious Areas			0,00	0,00	0,00
93307	ECHO			0,00	0,00	0,00
93000	ECG w/ Interpret. & Report			0,00	0,00	0,00
NC007	Rout Venipuncture Inc Prep & Ship			0,00	0,00	0,00
99000	Specimen Handling (Phys to Lab)			0,00	0,00	0,00
36415	Venipuncture			0,00	0,00	0,00
NC124	SMAC 12: 5-12 Chemistries			0,00	0,00	0,00
NC125	SMAC 19: 13+ Chemistries			0,00	0,00	0,00
80053	Comprehensive Metabolic Panel			0,00	0,00	0,00
80061	Lipid Profile			0,00	0,00	0,00
80076	Hepatic Function Panel			0,00	0,00	0,00
82951, 82952	Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)			0,00	0,00	0,00
82947	Fasting Plasma Glucose (FPG)			0,00	0,00	0,00
80299	Pharmacokinetics			0,00	0,00	0,00
82565	Creatinine; Blood			0,00	0,00	0,00

Notes

Handwritten signature and number 9

82575	Creatinine; Clearance (GFR)			0,00	0,00	0,00
80100	Qual Multi Drug Class Screen			0,00	0,00	0,00
86703	HIV-1 and HIV-2 Antibody			0,00	0,00	0,00
87536	HIV-1 Viral Load			0,00	0,00	0,00
84443	Thyroid Stimulating Hormone (TSH)			0,00	0,00	0,00
NC036	Thyroid Function Panel, T4, TSH and TT3			0,00	0,00	0,00
86803	Hepatitis C Antibody (HCVAb)			0,00	0,00	0,00
80048	Basic Metabolic Panel			0,00	0,00	0,00
85025	Hemogram (CBC) w/ Plate & Auto Diff			0,00	0,00	0,00
86140	C-reactive Protein, CRP			0,00	0,00	0,00
83036	Glycosylated Hemoglobin (HbA1c)			0,00	0,00	0,00
84484	Troponin			0,00	0,00	0,00
94010	Spirometry			0,00	0,00	0,00
85730	Partial Thromboplastin Time (PTT)			0,00	0,00	0,00
Per Patient Procedure Totals:						119,90

Selected Per Patient Fees (Overhead applied) : 1303.55 per patient

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
#1114	Advertising Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1119	Facility Charge Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1132	Pharmacy Dispensing Per Patient	1,00	66,00	71,94	66,00	71,94
#1117	Pharmacy Fee; Incl. Fixed & Disp. Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1120	Supplies Per Patient			0,00	0,00	0,00
VDAY*	Bed Fee, Day Only Per Visit			0,00	0,00	0,00
VBED*	Overnight Bed Fee Per Visit			0,00	0,00	0,00
VREIM	Patient Daily Reimbursement Per Visit			0,00	0,00	0,00
#1118	Patient Reimbursement Per Patient			0,00	0,00	0,00
VPHRM	Pharmacy Fee Dispensing Per Visit			0,00	0,00	0,00
V1110	Physician's Fees without Exam Costs Per Visit			0,00	0,00	0,00
V1111	Physician's Fees w/ Exam Costs Per Visit			0,00	0,00	0,00
#1110	Physician's Fees without Exam Costs Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1111	Physician's Fees w/ Exam Costs Per Patient			0,00	0,00	0,00
V1134	Physician, Hourly Rate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
*STCO	Study Coordinator Cost Per Visit	6,00	57,00	62,13	342,00	372,78
V1132	Study Coordinator, CRA, CRF, Hourly Rate	5,50	43,00	46,87	236,50	257,79
V1135	Nurse, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1113	Fees: Coord, Nurse, Admin, Tech Per Visit			0,00	0,00	0,00
#1113	Fees: Coord, Nurse, Admin, Tech Per Patient			0,00	0,00	0,00
V1131	Data Entry, Key punch, Hourly Rate	7,00	43,00	46,87	301,00	328,09
V1136	Dietician, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1137	Laboratory Technician, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1144	Paramedic, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1142	Statistician, Data Manager, Hourly Rate	5,00	51,00	55,59	255,00	277,95

Notes

Handwritten signature and number 9

				0,00	0,00	0,00
				0,00	0,00	0,00
				0,00	0,00	0,00
				0,00	0,00	0,00
Per Patient Additional Cost Totals:						40,89

Patient Cost Subtotal

	Local Currency	US Dollars
Costs Not Charged with Overhead	0,00	0,00
Costs Charged with Overhead	1348,00	1489,34
Overhead at 0%	0,00	0,00
Cost Per Completed Patient	1348,00	1489,34
Total Patient Cost (76 Enrolled)	102448,00	113189,68

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)	Notes
#1114	Advertising			0,00	0,00	0,00	
#2001	EC/IRB Fee			0,00	0,00	0,00	
*IRBF	IRB Preperation Fee			0,00	0,00	0,00	
*IRBR	IRB Renewal Fee			0,00	0,00	0,00	
*IRBA	IRB Amendment Fee			0,00	0,00	0,00	
*IREV	IRB Review Fee			0,00	0,00	0,00	
*AR01	Archiving/Document Storage Fixed Fee			0,00	0,00	0,00	
#1131	Pharmacy Fee: Fixed Cost			0,00	0,00	0,00	
#1117	Pharmacy Fee; Incl. Fixed & Disp.			0,00	0,00	0,00	
*PSET	Pharmacy Set Up/Start Up Fee			0,00	0,00	0,00	
*PMTN	Pharmacy Maintenance Fee (Yearly)			0,00	0,00	0,00	
*PCLO	Pharmacy Close Out Fee			0,00	0,00	0,00	
#1124	Site Start-up Costs	1,00	3.250,00	3.542,50	3.250,00	3.542,50	
*SCLO	Study Close-out Fee			0,00	0,00	0,00	
Site Level Additional Cost Totals:					3.250,00	3.542,50	

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)	Notes
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	
				0,00	0,00	0,00	

Handwritten signature: P. Cruz

Database Programs and Data Monitors		Enter # of databases		0,00	0,00	0,00
Generation and Review of Tables		Enter # of tables		0,00	0,00	0,00
Stat Plan		Enter # of stat plans		0,00	0,00	0,00
Reports		Enter # of reports		0,00	0,00	0,00
Manuscript Prep		Enter # of manuscripts		0,00	0,00	0,00
Regulatory Audits		Enter # of audits		0,00	0,00	0,00
Drug Packaging and Distribution		Enter # of completed patients		0,00	0,00	0,00
Site Level Additional Cost Totals:				0,00	0,00	0,00

Total Trial Costs		Total Cost	
		Local Currency	US Dollars
Total Trial Cost		104,350,00	113.742,63
Total Trial Cost / 75 Completed Patients =		1.391,33	1.516,57

Handwritten signature/initials

ALLEGATO C
(Tabella dei pagamenti)

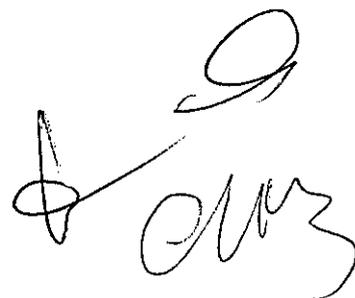
L'importo totale del finanziamento in valuta locale (Euro) è di € 104.350,00 (Centoquattromilatrecentocinquanta/00) (conversione Euro/Dollaro 1,09001083 -USD 113.742,63).

Ai sensi dell'art.2 comma 3 lettera a) del DPR n. 633/72 il suddetto contributo non è assoggettato ad IVA.

Il finanziamento di cui sopra, sarà erogato in valuta locale (Euro) per lo Studio indipendente #57238 - "*Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnormalities*"- EGG 18 con le seguenti modalità, con emissione di regolari fatture:

- **Primo pagamento:** € 31.305,00 (Trentunomilatrecentocinque/00) pari al 30% dell'intero finanziamento all'approvazione da parte del Comitato Etico dell'Istituzione di appartenenza .
- **Secondo pagamento:** € 41.740,00 (Euro Quarantunomilasettecentoquaranta/00) pari al 40% al completamento dell'arruolamento dei pazienti
- **Pagamento finale:** € 31.305,00 (Trentunomilatrecentocinque/00) pari al rimanente 30% dell'intero finanziamento al completamento della studio e con la consegna della relazione finale (CSR)

MSD si conserva il diritto di proporzionare in ogni momento i pagamenti in base al lavoro effettuato.





IIS Clinical Status Update
Report Form Template



Investigator Initiated Studies (IIS)
Clinical Status Update Report IISP #: _____

Principal Investigator:	Craxi Antonio	Date:	
E-mail:	antonio.craxi@unipa.it	Phone Number:	+39 091 655 2280
Protocol Title:	Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnormalities - EGG 18.		
Merck Protocol No:	57238	Institution Protocol No:	

Current Study Status:

Study Initiation:	Date:	Milestone:
IRB/ERC Approval Date:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
IRB/ERC Re-approval Date: (if applicable)		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
Regulatory Approval Date: (if applicable)		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
Clinical Trial Registration on www.clinicaltrials.gov :		NCT #
Enrollment Status		
Planned # of patients to be enrolled:		
# of patients enrolled to date:		
First Patient / First Visit date:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
First Patient / Last Visit date:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
Last Patient / First Visit date:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
Last Patient / Last Visit date:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual



IIS Clinical Status Update Report Form Template



Study Completion		
Completion date:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual
Date of Manuscript Submission to Merck:		<input type="checkbox"/> Planned <input type="checkbox"/> Actual

Drug/Vaccine Supplies: Please specify if you will require additional supplies or will have supplies that will expire within the next 3 months.

Product Name	Dosage	Quantity

Note on Study Drug: Study responsibilities include drug supply management. Please assure that no expired product is available for dispensing to patients or that no patients are in possession of soon-to-expire drug. Expired drug should be identified and segregated to prevent accidental dispensation. Please contact your Merck study representative for information regarding shipment and/or destruction of expired drug.

Additional Comments:

Publications (attach a copy):

Have you written a draft abstract/manuscript for the study?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Where will you be submitting the abstract/manuscript?	
Have any of your previously submitted abstracts/manuscripts been accepted?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
If yes – provide meeting name & date or citation	





IIS Clinical Status Update
Report Form Template



Note on Publications: We are interested in seeing all publications or abstracts from studies that we help to support. For the duration of this study, if you plan to present this data in any forum (slides, posters, abstracts, publications) please forward a final version to my attention as soon as it is available. Per study agreement, please allow Merck to review and comment on all publications prior to submission.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "f. g. [unclear]".



GLOBAL SAFETY INTAKE FORM

Local Reference ID No.:	Global Safety ID No.:	Other ID No.:	Date Learned: / /	Central Receipt Date: / /					
CONCOMITANT THERAPY	START DATE	STOP DATE	INDICATION	FORMULATION	ROUTE OF ADMINISTRATION	STRENGTH (specify units)	FREQUENCY	TOTAL DAILY DOSE (specify units)	ACTION TAKEN ²
Did Adverse Event (AE) diminish after stopping suspect drug? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not Applicable (Suspect drug not stopped) Did AE reappear after restarting drug? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not Applicable (Suspect drug not stopped)			If 'YES' specify AE(s) If 'YES' specify AE(s)						
CONCURRENT CONDITIONS					MEDICAL HISTORY				
LABORATORY RESULTS / DIAGNOSTIC TESTS (RELEVANT TO AE)									
NARRATIVE SUMMARY:									
Schedule Follow-up <input type="checkbox"/> No follow-up required/available <input type="checkbox"/>									
Form completed by:					Date:				

g

[Signature]
Version No.: 1.0





GLOBAL SAFETY INTAKE FORM



¹Outcome:

- 1 = fatal
- 2 = not recovered/not resolved
- 3 = recovered/resolved

- 4= recovered/resolved with sequelae
- 5 = recovering/resolving
- 6 = unknown

²Action Taken:

- 1 = dose decreased
- 2 = dose increased
- 3 = dose interrupted
- 4 = dose not changed

- 5 = not applicable
- 6 = unknown
- 7 = withdrawn





Investigator Initiated Studies Program

Merck & Co, Inc
Kenilworth, NJ, USA

FAX

Date:

Number of pages including cover sheet:

To:	Merck Global Safety*
Fax No.:	1 (215) 993-1220

From:	
Phone No.:	
Fax No.:	

Handwritten signature and date: 9

SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT COVER PAGE

Protocol Title: "Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnormalities – EGG 18".

Study Drug:	Zepatier (Grazoprevir / Elbasvir)	Merck Protocol Number or MISP 5 digit identifier:	57238
Principal Investigator:	Craxi Antonio	Site Investigator:	Gastroenterology and Hepatology Unit Di.Bi.M.I.S., University, Palermo, Italy
Serious Event:		Patient (Initials/No.):	
Type of Report:	<input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up		

**PLEASE ATTACH YOUR COMPLETED ADVERSE EVENT REPORTING
FORM
(MEDWATCH FORM 3500 or EQUIVALENT)**

This message and any attachments are solely for the intended recipient. If you are not the intended recipient, disclosure, copying, use or distribution of the information included in this message is prohibited --- Please immediately and permanently delete.

Handwritten signature and initials: f clw3 91

***Investigator-Sponsor may report directly to the local Country Operations office if preferred by MSD. Fax numbers for local Country Operations can be substituted for Headquarter numbers.**

[Handwritten signature]