

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



Deliberazione n. **388**

del. **10-05-15**

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e dislipidemia Genetiche e la Società Medpace Inc. per lo svolgimento di uno studio sperimentale dal titolo: "Studio di estensione in aperto di Volanesorsen somministrato per via sottocutanea a pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare - Prot. ISIS 304801-CS7 - CODICE EUDRACT 2015-003755-21
Responsabile Prof. M. AVERNA -

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

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

Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

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

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

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



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



Delibera n. **388** del **10-05-16**

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e s.m.i. con la quale si è proceduto all'istituzione del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente "attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica nella seduta del 16.03.2016 relativamente allo svolgimento dello studio: - "Studio di estensione in aperto di Volanesorsen somministrato per via sottocutanea a pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare - Prot. ISIS 304801-CS7 -

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

DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Medicina Interna e dislipidemia Genetiche e la Società Medpace Inc. per lo svolgimento di uno studio sperimentale dal titolo: "Studio di estensione



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



in aperto di Volanesorsen somministrato per via sottocutanea a pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare - Prot. ISIS 304801-CS7 - CODICE EUDRACT 2015-003755-21
Responsabile Prof. M. AVERNA -

Il Prof. M. Averna ha dichiarato di destinare i proventi derivanti dallo Sponsor nel seguente modo:

- Borse di studio

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

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

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

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



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



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Donni

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal 10-05-16 e fino al 08-06-16</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:

<p>CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" E MEDPACE, INC. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</p>	<p>AGREEMENT BETWEEN THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE POLYCLINIC "PAOLO GIACCONE" AND MEDPACE, INC. ON THE CONDITIONS AND METHODS FOR THE PERFORMANCE OF THE CLINICAL TRIAL</p>
<p>ISIS 304801-CS7, "<i>Studio di estensione in aperto di volanesorsen somministrato per via sottocutanea a pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (Familial Chylomicronemia Syndrome, FCS)</i>" PRESSO L'UNITÀ OPERATIVA DI MEDICINA INTERNA E DISLIPIDEMIE GENETICHE.</p>	<p>ISIS 304801-CS7, "<i>An Open-Label Extension Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)</i>" AT THE OPERATING UNIT OF INTERNAL MEDICINE AND GENETIC DYSLIPIDEMIAS.</p>
<p style="text-align: center;">Premesso</p> <p>- che con istanza in data 07 marzo 2016, Ionis Pharmaceuticals, Inc. (precedentemente conosciuta come Isis Pharmaceuticals, Inc), con sede legale ed uffici in 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010 USA ("Promotore"), ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase III "<i>Studio di estensione in aperto di Volanesorsen somministrato per via sottocutanea a pazienti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (Familial Chylomicronemia Syndrome, FCS)</i>". Prot. ISIS 304801-</p>	<p style="text-align: center;">Whereas</p> <p>- by request dated March 07 2016, Ionis Pharmaceuticals, Inc. (formerly known as Isis Pharmaceuticals, Inc.), having its registered office and other offices in 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010, USA ("Sponsor") has requested the relevant permit to carry out Clinical Trial of Phase III "<i>An Open-Label Extension Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)</i>". Protocol ISIS 304801-CS7 Eudract Code 2015-003755-21 (hereinafter referred to as the "Trial")</p>

<p>CS7 Codice Eudract 2015-003755-21 (di seguito la “Sperimentazione”)</p> <p>- che il competente Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell’autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24/06/2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 16 marzo 2016;</p> <p>- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;</p> <p>- che la Sperimentazione sui pazienti nell’ambito di tutte le strutture dell’Unità operativa di medicina interna e dislipidemie genetiche potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell’uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal “Trattato di Helsinki” e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di “Good Clinical Practice” (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell’uomo e della dignità dell’essere umano nell’applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti</p>	<p>- the competent Ethics Committee Palermo 1 has expressed its opinion in favour of granting the permit, pursuant to Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003 and other current regulations on the matter, during its meeting of the March 16 2016;</p> <p>- the Trial can only be started if the Competent Authority has communicated, within the terms permitted by law, reasoned objections;</p> <p>- the Trial on patients within all facilities at operating Unit of internal medicine and genetic dyslipidemias can only be operated in full respect for human dignity and fundamental rights as set forth by the “Declaration of Helsinki” and subsequent amendments, by “Good Clinical Practice” (GCP) standards issued by the European Community (as transposed by the Italian Government and in compliance with the Guidelines issued by the same bodies), in implementation of the provisions of the Council of Europe Agreement on the protection of human rights and human dignity when applying biology and medicine signed in Oviedo on 4 April 1997 and, finally, according to Italian medical codes of conduct for healthcare professionals and the applicable Regulations on the matter.</p>
---	---

dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

TRA

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

E

Medpace, Inc. (di seguito per brevità "Medpace") con sede legale in 5375 Medpace Way 5375, Cincinnati, Ohio 45227, USA

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 – Referenti della Sperimentazione

L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di

BETWEEN

The University Hospital Centre Polyclinic "Paolo Giaccone" (hereinafter referred to as "Hospital") having its registered office in Palermo, Via del Vespro 129, Tax Reg./VAT no. 05841790826, in the person of the General Director Dr Renato Li Donni

AND

Medpace, Inc. (hereinafter referred to as "Medpace") having his registered office at 5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45227, USA

THE PARTIES AGREE AND CONCLUDE AS FOLLOWS:

Art. 1 Recitals

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

Art. 2 – Contact persons for the Trial

The Hospital appoints as Trial Manager as regards the Trial mentioned in the recitals, after having formally accepted, Prof. Maurizio Averna, serving at the

formale accettazione, il Prof. Maurizio Averna, in servizio presso l'Unità operativa di medicina interna e dislipidemie genetiche in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà il Dott. David J. Klein il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'Unità operativa di medicina interna e dislipidemie genetiche, da parte del personale del Promotore, o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso l'Unità operativa di medicina interna e dislipidemie genetiche, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

operating Unit of internal medicine and genetic dyslipidemias in the capacity of Principal Investigator.

The technical and scientific contact person for the Trial on behalf of the Sponsor will be Dr. David J. Klein and he can appoint a project manager and have contacts with the health officers in charge of planning and performing the Trial in conformity with the provisions of the laws mentioned in the recitals.

The Hospital accepts the monitoring visits which will be carried out at the operating Unit of internal medicine and genetic dyslipidemias by the Sponsor's staff, or those of any third party body entrusted by the Sponsor, in order to check on the proper performance of the Trial.

The Hospital also accepts any audit visits that will be carried out at the operating Unit of internal medicine and genetic dyslipidemias by the Sponsor's staff, or those of any third party body entrusted by the Sponsor, in order to check on the proper performance of the Trial.

Art. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti

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

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 1 paziente entro il 27 Dicembre 2016 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 62 pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli

Art. 3 - Start of Trial and number of patients

The Trial will commence after obtaining the necessary permits under existing laws and internal regulations.

At the Hospital's experimental centre there will be enrolled about 1 patient by the 27 December 2016 (estimated date). The maximum overall number, among all participating centres all over the world, will amount to 62 patients.

As it is a multicentre Trial with competitive enrolment, the number of patients at each centre may vary, either more or less, depending on the enrolment capacity of each one of them.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Hospital's trial centre, must be agreed beforehand between the Investigator and the Sponsor. The Investigator is bound to notify the Ethics Committee about any extension. It is understood that the increase in case studies, made under the above conditions, does not require the conclusion of a supplementary deed to this Agreement; the financial conditions for each patient laid down in this Agreement shall apply to all additional patients.

The Sponsor shall promptly notify the Investigator in writing on the closing date of the enrolment, or when

arruolamenti, o per raggiungimento del numero pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei termini previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

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

Art. 4 Obblighi delle parti

4.1 Il Promotore si impegna:

- a) a fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la AOUP Paolo Giaccone, Via del Vespro 141, Palermo, Italy, 90127 - Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell' art. 20, c. 2, D.Lgvo 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP) come previsto dal Protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, ISIS 304801 nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono

the requested overall number of patients at the international level has been reached, or the envisaged time-limits expire, and the Investigator will then be bound to carrying out the Trial only on those patients who have already been enrolled on the date of such notice.

The Sponsor will not in any way be responsible for, and will not effect any payment for patients enrolled by the Investigator, on his own initiative, over and above the maximum number agreed upon or at a later date than that of the enrolment notice.

Art. 4 Parties' obligations

4.1 The Sponsor undertakes:

- a) to provide at his own care and expense, to the Hospital, through the AOUP Paolo Giaccone, Via del Vespro 141, Palermo, Italy, 90127-Farmacia Ospedaliera (pursuant to article 20, paragraph 2, Legislative Decree 211/03 and subsequent amendments) the trial products (IMP and PeIMP) as envisaged by the Protocol and in accordance with the definition given in Ministerial Decree dated 21 December 2007, namely, ISIS 304801 in the quantities and with the methods necessary to carry out the Trial,

essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del Protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del Responsabile della Sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione, stessa, con spesa a carico del Promotore. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure. Il Promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della Sperimentazione. Per l'esecuzione della Sperimentazione il Promotore si

packaged and labelled as described in the Protocol and applicable rules. Medicines must be accompanied by a regular transportation document showing a product description, quantity, batch number, expiry date, reference to the Trial Protocol, the department for which they are intended, and the name of the Trial Manager. The Hospital's Pharmacy ensures proper storage for the product used in the Trial by adopting all necessary steps, until distribution to the Managing Investigator who on taking charge becomes the consignee. The consignee takes care of a special loading and unloading register which is constantly updated. The Hospital shall use the Trial products supplied by the Sponsor only and exclusively for the purposes of the Trial, undertaking also to return to the Sponsor any residual amounts at the end of the Trial, at Sponsor's expense. The Hospital's Pharmacy ensures the proper storage of the trial products by adopting all necessary measures. The Sponsor shall also see to the withdrawal of the unused, partially used or expired trial drug in the course of the Trial. In order to carry out the Trial the Sponsor also

<p>impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.</p> <p>4.2 In considerazione della corretta esecuzione dello studio da parte dell'Azienda e dello Sperimentatore Principale secondo i termini del presente Contratto, il pagamento sarà effettuato da Medpace o dai suoi designati al pagamento ("Beneficiari") come descritto nello Schema A allegato alla presente e qui incorporato per riferimento. L'Azienda accetta il pagamento da parte di Medpace, o dei suoi beneficiari al pagamento il corrispettivo per i servizi resi. Tutti i costi indicati nello Schema A rimarranno fissi per tutta la durata della Sperimentazione, se non diversamente concordato per iscritto da parte dell'Azienda e Medpace. Resta inteso e convenuto che nessun rimborso sarà fornito da Medpace o dallo Sponsor per i soggetti che sono randomizzati nella Sperimentazione in violazione del Protocollo, o che non rispettano i criteri di inclusione ed esclusione del Protocollo o per i quali sono fatte gravi deviazioni al Protocollo.</p> <p>4.3 Il budget contenuto nell'Allegato A è comprensivo di tutte le tasse applicabili. L'IVA non è applicabile in quanto Medpace, Inc., che commissiona il servizio è una</p>	<p>undertakes to freely provide the case report forms and any other material which may be envisaged by the Trial or in any case necessary for its carrying out.</p> <p>4.2 In consideration of the proper performance of the Study by the Hospital and the Principal Investigator under the terms of this Agreement, payment will be made by Medpace or its designee to the payee ("Payee") designated in Schedule A appended hereto and incorporated herein by reference. Hospital will accept payment from Medpace, or its designee, to the Payee as full consideration for services rendered. All costs outlined on Schedule A shall remain firm for the duration of the Trial, unless otherwise agreed to in writing by the Hospital and Medpace. It is understood and agreed that no reimbursement will be provided by Medpace or Sponsor for subjects who are randomized into the Trial in violation of the Protocol, or who do not conform to the Protocol's inclusion and exclusion criteria or for whom serious deviations from the Protocol are made.</p> <p>4.3 The budget contained in Schedule A is inclusive of all applicable taxes. VAT is not applicable because the service recipient, Medpace, Inc., is a US-based</p>
---	---

società con sede negli USA. Qualora eventuali modifiche alla normativa IVA si verificheranno nei termini del presente Contratto, la parte legalmente responsabile pagherà l'IVA. Medpace come delegato al pagamento da parte dello Sponsor, effettuerà il pagamento al beneficiario ai sensi del presente accordo in base ai pagamenti ricevuti dallo Sponsor. Nonostante quanto sopra, Medpace può emettere un emendamento per iscritto esaminato e approvato dallo Sponsor, firmato solo da Medpace, allo scopo di aumentare i costi dello studio, come descritto nell'Allegato A.

4.4 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore, inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco sperimentale.

4.6 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente (o per un periodo di tempo superiore

corporation. Should any changes to VAT law occur during the term of this Agreement, the party legally responsible will pay VAT. Medpace as Sponsor's payment agent, shall make payment to Payee under this Agreement from funds escrowed by Sponsor. Notwithstanding the foregoing, Medpace may issue a written amendment reviewed and approved by Sponsor, signed only by Medpace, for the purpose of increasing the Study costs as described in the Schedule A.

4.4 The Hospital and the Investigator undertake to observe all instructions, directions and recommendations specified in the opinion of the Ethics Committee. The Investigator, besides, shall keep the Sponsor and the Ethics Committee informed on the progress of the Trial and shall be bound to notify them with any occurrence, in the course of the Trial, of adverse events or serious collateral effects, which can be directly or indirectly linked to the administration of the Trial drug.

4.6 Documentation relating to the Trial remaining in the possession of the Hospital, shall be at least kept for the period provided for by current laws (or for a longer period if so specifically requested by the

qualora richiesto espressamente dal Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

Art. 5 Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del D. Lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/07/08) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente Convenzione.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art.2.

Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/03. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.

Sponsor).The Sponsor is bound to inform the Hospital of its storage obligation.

Art. 5 Responsibility relating to the handling of patients' personal data

Pursuant to and for all the effects of the Legislative Decree 196/2003 on the "Code on the protection of personal data", as well as the Decision by the Privacy Guarantor (Dec. 52 of 24 July 08) the Hospital and the Sponsor are, each for its own area of competence, the autonomous Owners of the data handling operations related to the carrying out of the Trial covered by this agreement.

The Manager responsible the handling of data for which the Hospital is the Owner, is the Trial Manager referred to in article 2 above.

The Trial Manager, before starting the Trial, should acquire from the patient the prescribed document of informed consent in writing which should also be given pursuant to and for the effects of Legislative Decree 196/03. The Hospital shall be responsible for storing said document.

Art. 6 –Dati personali delle Parti

Le Parti prendono atto che il Decreto Legge n. 201 del 6.12.2011 convertito con modificazioni, dalla Legge 22.12.2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del Codice.

Art. 7 – Segretezza, - Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.

L'Azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per

Art. 6 – Parties' Personal Data

The Parties acknowledge Law By Decree no. 201 of 6 December 2011 transposed with amendments, by Law dated 22 December 2011 no. 214, article 40 recasts the definitions of "personal datum" and "interested" found in the Privacy Code (4) establishing that there cannot be considered as personal data such as pertain to "legal persons, bodies and associations" and that these latter should not be considered as "interested" for the purposes of applying the Code.

Art. 7 – Secrecy, - Data publishing policy, Ownership of data and of Results

Saving the provisions of this article 7, the Hospital, even in accordance with article 1.16 and 1.21 of the GCP transposed by Ministerial Decree dated 15 July 1997, undertakes to keep confidential all data, news and information provided by the Sponsor for the carrying out of the Trial and not to disclose them to any person whoever, without the Sponsor's prior written consent, and also undertakes not to use them for any other purpose other than that concerning the Trial.

The Hospital also undertakes to extend this obligation to the investigators and to any other person who, for

qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

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

- Ai componenti del Comitato Etico;
- Alle Autorità Regolatorie;

Qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore;

Qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

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

Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della Sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la

whatever reason, should become aware of such data, news and information.

Subject to the foregoing, disclosure of information is being authorised:

- To the members of the Ethics Committee;
- To the Regulatory Authorities;

Where the information is to be made public pursuant to an imperative provision of law or by order of a public authority, provided that the Hospital shall give timely notice to the Sponsor;

Where the information is placed in the public domain by the Sponsor.

Since the ultimate purpose of the Trial is to improve knowledge on the pathology, on the active ingredient of the Trial and also on the risk-benefit relationship for the patient, the Parties agree on the need to guarantee the widest possible dissemination and disclosure of the results in a coherent and responsible manner.

The Sponsor, also according to Health Ministry Circular no. 6 of 2 September 2002, is bound to make public the Trial results, in a timely manner, as soon as they are available from all centres participating in the Trial and so however not later than 12 months after it

sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.

Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutele brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore.

Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.

A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire al

comes to an end, also by using the specific section of the National Monitoring Centre for Clinical Trials.

The Investigator, pursuant to article 5 paragraph 3. (c) of the Decree dated 12 May 2006 should be given a guarantee of the right to disseminate and publish the results and, in compliance with existing provisions relating to the confidentiality of sensitive data and patent protection, there shall not exist any constraints on the dissemination and publication by the Sponsor, other than those found in the Protocol which is signed and accepted by the Investigator.

Since the Trial is carried out in a number of centres at international level, according to scientific standards, the publication of the results obtained at an individual Trial Centre cannot take place before the first multicentre publication, so that all data are received, processed and analysed from all participating centres.

If such publication does not take place within twelve (12) months of the complete closure of the Trial, the Investigator may submit or publish the results obtained at the Hospital, following the Sponsor's consent; the consent may not be withheld other than on reasonable grounds.

To this end, before any publication or dissemination of the results, the Investigator should provide the

Promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione e della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.

La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4.

Art. 8 – Copertura Assicurativa

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

Sponsor, within 60 days of submitting the publication and/or the presentation, a draft of the publication and/or presentation (either if relating to an intervention during a meeting, or if relating to written articles).

The Sponsor shall avail of a period of 45 days from the receipt of the final draft manuscript due for review, and he shall be entitled, during this time, to require a postponement of the publication and of its dissemination if following the revision of the final manuscript he were to find such elements as to support an initiative of patent protection.

The ownership of rights on Trial results exclusively pertains to the Sponsor who acquires all relative property rights and those of economic exploitation with payment as provided in article 4.

Art. 8 – Insurance Cover

It is acknowledged that the Sponsor, in accordance with current laws, has taken out an appropriate civil liability insurance policy, covering death and all permanent and/or temporary impairment of the state of health of the patient involved in the Trial or any other damage to the person who can claim compensation and due to the civil liability of all persons participating

che partecipano alla Sperimentazione. Il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa QBE Syndicate 1886 at Lloyd's. una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n. CTISQBE16042.

Art. 9 – Decorrenza della Convenzione

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro Sperimentale presso l'Azienda.

Art. 10 – Recesso – Interruzione anticipata

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

Ciascuna delle Parti della presente Convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra pParte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti

in the Trial. The Sponsor has signed with the Insurance Company QBE Syndicate 1886 at Lloyd's. a Civil Liability Policy for Clinical Trials in Italy no. CTISQBE16042.

Art. 9 – Effective date of the Agreement

The Parties agree that this private writing shall start being valid as from the date of the last signature thereon, and shall remain in force until the termination of the Trial Centre at the Hospital.

Art. 10 – Withdrawal – Early termination

Each one of the Parties to this Agreement reserves the right at any time, with 30 days advance notice, to withdraw from the said Agreement. Such advance notice shall be given by registered letter with return advice of delivery and will take effect as from its receipt by the other Party.

Each one of the Parties to this Agreement also reserves the right to terminate the Trial immediately owing to serious and documented failures caused by the other Party and at any time in the event there should be any valid and verifiable grounds to consider that in continuing the Trial an unacceptable risk may occur for the patients involved. In such case, the Investigator

coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Art. 11 – Registrazione e bolli

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

Art. 12 – Foro competente e normativa applicabile

La normativa applicabile alla presente Convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente Convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale o facoltativo.

Art. 13 – Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le Parti si danno

and/or Hospital shall complete all tasks which have not yet been completed, while taking care to ensure maximum protection for the patient.

On the early termination of the Trial, the Sponsor shall pay the Hospital a refund for the costs and fees which would have actually accrued up to that time.

Art. 11 – Registration and stamps

This deed is subject to registration only if used. Stamp costs are to be incurred by the Sponsor.

Art. 12 – Jurisdiction and applicable law

The law which applies to this Agreement is that of the State of Italy.

As to any dispute arising from the application and interpretation of this Agreement, the Court of Palermo will have exclusive jurisdiction, with the express exclusion of any other jurisdiction, whether general or optional.

Art. 13 – Amendments and additions

Any amendments to this Agreement may be made, subject to consent between the Parties, only after drafting the appropriate amendments in writing. The

reciprocamente atto che la Convenzione è stata negoziata in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 14 – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti

Il Promotore e l’Azienda concordano che le previsioni di cui alla presente Convenzione non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.

L’Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell’Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell’Azienda.

Le Parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad

Parties mutually acknowledge that the Agreement was negotiated in every part thereof and that therefore the provisions referred to in articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code do not apply.

Art. 14 – Prevention of Corruption, Observance of the Laws and Parties’ Obligations

The Sponsor and the Hospital agree that the provisions referred to in this Agreement do not constitute nor can they consist in any incentive or compensation for any intention – whether past, present or future – to prescribe, manage, advise, acquire, pay, refund, permit, approve or supply any product or service which is sold or rendered by the Sponsor.

The Hospital is aware that any support and/or payment by the Sponsor is and shall remain independent from any decision made by the Hospital concerning the choice of medicinal products made by doctors and/or pharmacists who work for and within the Hospital.

The Parties agree that, they will neither pay nor promise to pay and/or permit payment, whether directly or indirectly, of any amount, nor will they give or promise to give or allow the donation of valuables, to any public officer, doctor or person associated with a health organization, for the purpose of obtaining or

un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

Ciascuna Parte dichiara e garantisce, a nome proprio e dei rispettivi rappresentanti che svolgono servizi previsti dalla presente Convenzione, che non le è stato proibito, escluso, squalificato, sospeso o soggetto a restrizioni, divieti, sanzioni o perdita della licenza da qualsiasi autorità governativa o di regolamentazione o organismo professionale rispetto alla prestazione di tali servizi; e sulla base delle informazioni in possesso da ogni Parte, non sono oggetto di indagini, restrizioni o sanzioni.

retaining any business or of ensuring an improper advantage for the Sponsor. The Hospital states and guarantees that it shall comply with the Italian laws which apply to anti-corruption.

Each Party represents and warrants, on behalf of itself and its respective representatives performing services under this Agreement, that it is not prohibited, excluded, disqualified, suspended or subject to any restrictions, prohibitions, sanctions or loss of license by any governmental or regulatory authority or professional body with respect to the performance of such services; and to the best of each Party's knowledge, are not the subject of any investigations, restrictions or sanctions.

SEGUE PAGINA FIRME

SIGNATURE PAGE TO FOLLOW

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

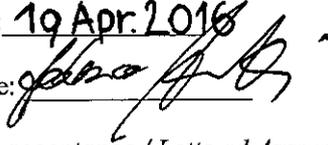
p/f Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Il Direttore Generale / General Director Dr / Dott. RENATO LI DONNI

Data / Date: 10-05-15

Firma / Signature: _____ 

p/f Medpace, Inc.
CRA Manager Dr / Dott.ssa FEDERICA AZZIMONTI

Data/ Date: 10 Apr. 2016

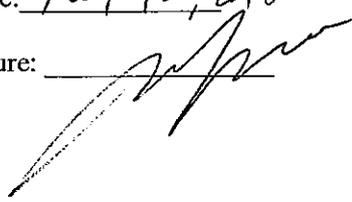
Firma/ Signature: _____ 

For acknowledgement and acceptance / Letto ed Approvato

Lo Sperimentatore / The Investigator

Prof. MAURIZIO AVERNA

Data / Date: Mar, 10, 2016

Firma / Signature: _____ 



SCHEDULE A

IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

PROTOCOL ID: ISIS 304801-CS7

MAURIZIO AVERNA

SITE: 1951

SCHEDULE A VERSION: VERSION 1

COUNTRY: ITALY



ALLEGATO A

IONIS PHARMACEUTICALS, INC.

CODICE IDENTIFICATIVO DEL PROTOCOLLO: ISIS
304801-CS7

MAURIZIO AVERNA

CENTRO: 1951

ALLEGATO A VERSIONE: VERSIONE N. 1

PAESE: ITALIA

<p style="text-align: center;">SCHEDULE A</p>	<p style="text-align: center;">ALLEGATO A</p>
<p>A1 STUDY BUDGET</p> <p>Medpace, as Sponsor's payment agent, shall make payment to the payee specified in the Payee Information Table ("Payee") under this Agreement from funds escrowed by Sponsor for services provided according to the payment schedule below. All fees listed include overhead, and taxes except the tax stamp. A tax stamp of € 2,00 may be applicable and added to invoices for which payment due is equal to or greater than €77,47. VAT is not applicable because Medpace, Inc. is a US-based corporation. Should any changes to VAT law occur during the term of this Agreement, the party legally responsible shall be liable for VAT. Payments are based on electronic case report forms ("eCRFs"), laboratory data, IVRS data or other specific data source. All amounts shown herein are calculated in EURO.</p> <p>A1.1 Fee for Each Evaluable Subject €8,746 An "evaluable subject" is one who has been enrolled (randomized to treatment) and in whom all the applicable terms and conditions of the Protocol and this Agreement have been satisfied.</p> <p>A1.2 Total Subject Budget (Estimated) €8,746 The total subject budget is based on 1 subject expected to be randomized at site.</p>	<p>A1 BUDGET DELLO STUDIO</p> <p>Medpace, in qualità di agente di pagamento per conto del Promotore, s'impegna ad effettuare i pagamenti a favore del beneficiario identificato nella Tabella Informazioni sul Beneficiario sottostante ("Beneficiario") così come disposto dalla presente Convenzione, utilizzando i fondi erogati dal Promotore per i servizi forniti nel rispetto delle scadenze sottostanti. Tutti i compensi elencati includono i costi operativi e tutte le tasse applicabili, fatta eccezione per l'imposta di bollo. Le fatture di importo pari o superiori a 77,47 € possono essere assoggettabili all'imposta di bollo di 2,00 €, che va a sommarsi all'importo della fattura. L'IVA non è applicabile poiché Medpace è una società con sede negli Stati Uniti. Qualora la legge sull'IVA venisse modificata durante il periodo di validità della presente Convenzione, la parte giuridicamente responsabile sarà assoggettata all'IVA. I pagamenti si basano sulle schede elettroniche di raccolta dati (electronic case report form, eCRF), sui dati di laboratorio, i dati IVRS o su altre fonti di dati specifiche. Tutti gli importi riportati nel presente atto sono espressi in EURO.</p> <p>A1.1 Compenso per ciascun soggetto valutabile €8,746 Si definisce "soggetto valutabile" qualunque individuo arruolato (randomizzato al trattamento) che soddisfi tutti i termini e condizioni applicabili del Protocollo e della presente Convenzione.</p> <p>A1.2 Budget totale per i Soggetti (Stimato) €8,746 Il budget totale per i soggetti è calcolato su 1 soggetto che deve essere randomizzato al centro.</p>

A2 SETUP FEES & VISIT PAYMENTS

Please check box if Payee must submit an invoice to Medpace prior to receiving payment. Payment will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice.

A2.1 Setup Fees

Table 1 - Setup Fees

FEES	COST
Administrative Fee	€2,200

Payment will be made within forty-five (45) days of Medpace's receipt of the fully executed Agreement.

A2.2 Ongoing Payments

Payments for Study subject visits, as set forth in Table below, will be paid on a quarterly basis for the actual number of Study subjects for whom eCRFs have been completed less fifteen per cent (15%) of each quarterly payment, which will be withheld until and paid with the final payment. Quarterly payments will be made within forty-five (45) days after the end of each quarter. The quarterly schedule may be offset from the calendar quarter.

A2 COMPENSO INIZIALE E PAGAMENTI DELLE VISITE

Spuntare la casella nel caso in cui il Beneficiario deve sottomettere fattura a Medpace prima di ricevere il pagamento. Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dalla ricevuta della fattura.

A2.1 Compenso Iniziale

Tabella 1 – Compenso Iniziale

COMPENSO	COSTO
Compenso Amministrativo	€2,200

Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni da: ricevimento da parte di Medpace della Convenzione debitamente formalizzata e sottoscritta.

A2.2 Pagamenti continuativi

I pagamenti per le visite dei soggetti dello Studio, come indicato nella Tabella sottostante, saranno corrisposti su base trimestrale per il numero effettivo di soggetti partecipanti allo Studio per i quali le schede eCRF sono state completate, meno il quindici per cento (15%) di ciascun pagamento trimestrale, che sarà trattenuto e corrisposto al pagamento finale. I pagamenti trimestrali saranno eseguiti entro quarantacinque (45) giorni dalla fine di ciascun trimestre. Il programma trimestrale può essere sfalsato rispetto al trimestre solare.

Table 2 - Fees for Completed Clinical Visits for Randomized Subjects

VISIT	FEE
Visit 1/ Qualification (Week -2 to -1)*	€ 650.00
Visit 2 (Week 1)	€ 653.00
Visit 3 (Week 4)	€ 542.00
Visit 4 (Week 8)	€ 542.00
Visit 5 (Week 12)	€ 405.00
Visit 6 (Week 13)	€ 749.00
Visit 7 (Week 19)	€ 405.00
Visit 8 (Week 25)	€ 405.00
Visit 9 (Week 26)	€ 749.00
Visit 10 (Week 32)	€ 405.00
Visit 11 (Week 38)	€ 717.00
Visit 12 (Week 44)	€ 405.00
Visit 13 (Week 51)	€ 405.00
Visit 14/ET (Week 52)	€ 749.00
Visit 15 (Week 58)	€ 280.00
Visit 16 (Week 65)	€ 685.00
TOTAL PER PATIENT	€ 8,746.00
Total number of patients	1
TOTAL FOR ALL PATIENTS	€ 8,746.00

*Only applicable if conducted more than 4 weeks from the final visit of the index study

A2.3 Final Payment

Final payment for all services performed under this Agreement will be paid to Payee by Medpace after:

- Final resolution of all queries;
- Upon final acceptance of all eCRFs;
- The receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by Sponsor;
- The return of all unused Study Drug, Study supplies (including any equipment provided by Sponsor) and Confidential Information to Sponsor; and
- Upon completion of all other applicable conditions set forth in the Agreement.

Tabella 2 - Compensi per le visite mediche completate per i Soggetti

Randomizzati	
VISITA	COMPENSO
Visita 1/ Qualifica (Settimana -2 a -1)*	€ 650.00
Visita 2 (Settimana 1)	€ 653.00
Visita 3 (Settimana 4)	€ 542.00
Visita 4 (Settimana 8)	€ 542.00
Visita 5 (Settimana 12)	€ 405.00
Visita 6 (Settimana 13)	€ 749.00
Visita 7 (Settimana 19)	€ 405.00
Visita 8 (Settimana 25)	€ 405.00
Visita 9 (Settimana 26)	€ 749.00
Visita 10 (Settimana 32)	€ 405.00
Visita 11 (Settimana 38)	€ 717.00
Visita 12 (Settimana 44)	€ 405.00
Visita 13 (Settimana 51)	€ 405.00
Visita 14/ET (Settimana 52)	€ 749.00
Visita 15 (Settimana 58)	€ 280.00
Visita 16 (Settimana 65)	€ 685.00
TOTALE PER PAZIENTE	€ 8,746.00
Numero totale di pazienti	1
TOTALE PER TUTTI I PAZIENTI	€ 8,746.00

*Applicabile solamente se condotta a più di 4 settimane dalla visita finale dello studio index

A2.3 Pagamento finale

Il pagamento finale per tutti i servizi svolti nell'ambito della presente Convenzione sarà corrisposto al Beneficiario da Medpace dopo:

- la risoluzione finale di tutti i quesiti;
- l'accettazione definitiva di tutte le schede eCRF;
- il ricevimento e l'approvazione dieventuali documenti regolatori rilevanti come richiesto dal Promotore;
- la restituzione al Promotore di tutti i Farmaci Sperimentali non utilizzati, dei materiali forniti per lo Studio (incluse le eventuali apparecchiature fornite dal Promotore) e delle Informazioni Riservate; e
- all'atto del completamento di tutte le altre condizioni applicabili stabilite nella presente Convenzione.

A3 INVOICEABLE ITEMS

Payment will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice and supporting documentation.

A3.1 Unitized Procedures/Costs

Table 3 - Unitized Procedures

PROCEDURE	COST
Echocardiogram	€186
MRI	€697
Fundus Photography	€186
PK Draw - 12 Hour - Day 1	€475
PK Draw - 24 Hour - Day 2	€135

A3.2 National Coordinating Investigator Tasks and Fee €1,000

The Principal Investigator shall serve as the National Coordinating Investigator for the Study in Italy ("Country") and shall perform the following tasks if applicable and requested by the sponsor:

- Give an opinion concerning the feasibility of the Study in the respective Country;
- Participate in the selection of the Country sites and suggest new sites if necessary;
- Represent the group of the Investigators in the respective country.
- Act as an opinion leader in front of the sponsor
- Keep high motivation in the investigator team for enrolment (through letters, e-mails, TCs, as needed)
- In case of any difficult site (with the enrolment, for instance) the NC would be responsible to mediate to solve the issue.
- In case of any clarification from the Authorities (CA or CEC), the NC could give his opinion as key leader.

A3 VOCI FATTURABILI

Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque giorni (45) dalla ricevuta della fattura e documentazione di supporto.

A3.1 Costi Unitari per Procedura

Tabellae 3 - Procedure Unitarie

PROCEDURA	COSTO
Ecocardiogramma	€186
MRI	€697
Fotografia del Fundus	€186
Prelievo per la Farmacocinetica - 12 Ore - Giorno 1	€475
Prelievo per la Farmacocinetica - 24 Ore - Giorno 2	€135

A3.2 Attività per il principal Investigator Coordinatore Nazionale e relativo pagamento di €1,000

Lo Sperimentatore che svolgerà il ruolo di coordinatore nazionale per lo studio in Italia ("Paese") è tenuto a:

- Esprimere il proprio parere relativamente alla fattibilità dello Studio nel Paese;
- Partecipare alla selezione dei centri del Paese e suggerire nuovi centri, ove necessario;
- Rappresentare il gruppo di Sperimentatori coinvolti nelle rispettive country
- Agire come opinion leader di fronte allo Sponsor
- Mantenere alta la motivazione tra gli sperimentatori per l'arruolamento (attraverso lettere. Email, teleconference)
- in caso di centri "difficili" (ad esempio problemi con l'arruolamento) Il Coordinatore sarà responsabile di mediare per risolvere i problemi.
- in caso di chiarimenti richiesti dalle autorità (Autorità competente e Comitato Etico), il Coordinatore può esprimere opinioni come Opinion leader

- In case the sponsor would need to increase the number of sites in the respective country, the NC can be contacted as an additional source for potential investigators.

For performance of the above tasks, Medpace shall pay Payee the total amount of €1,000 as follows:

- Fifty percent (50%) of the total amount (€500) shall be paid within forty-five (45) days after EC submission and Medpace's receipt of fully executed agreement; and
- The remaining fifty percent (50%) of the total amount (€500) shall be paid with the Final Payment.

Should the Study or the Study Drug not be approved in the Country, thereby causing the Study to be cancelled, the second payment shall not be made.

Further to the above, the Coordinating Investigator confirms that he/she has read, understood, and agrees with all the terms and conditions as incorporated in the Agreement. Notwithstanding the aforementioned, the Coordinating Investigator shall make him/herself aware of and shall comply with any and all future amendments to the Agreement where such future amendments shall directly affect the work being performed by the Coordinating Investigator under the abovementioned protocol.

A3.3 Unscheduled Visit €88

Medpace shall pay Payee for Study subjects who incur an unscheduled safety visit that occurs after randomization in the amount as listed above per occurrence.

A3.4 Patient Visit Stipend and Travel Reimbursement

Arrangements for travel costs and related fees (e.g., hotel stay) may be made to Payee upon request, with documentation of receipts and prior approval from the Sponsor. Payments may be managed through a third party provider or if reimbursed to Payee, payment will

- Nel caso lo Sponsor abbia bisogno di aumentare il numero di centri nelle rispettive Country, il Coordinatore può essere contattato per feedback riguardo potenziali sperimentatori

per l'esecuzione delle attività sopra menzionate Medpace corrisponderà la somma di €1000 nelle seguenti modalità:

- il 50% (cinquanta per cento) dell'importo totale sarà pagato entro 45 giorni dall'invio al CE; e dalla ricezione dal parte di Medpace dell'accordo firmato e
- il rimanente 50% (cinquanta per cento) sarà corrisposto con il Pagamento Finale.

In caso di mancata approvazione dello Studio o del Farmaco sperimentale nel Paese, situazione questa che causerebbe l'annullamento dello Studio nel Paese, non sarà effettuato

Conformemente alle disposizioni di cui sopra, lo Sperimentatore coordinatore conferma di aver letto e compreso e di accettare tutti i termini e le condizioni descritte nel Contratto. Fatto salvo quanto citato in precedenza, lo Sperimentatore di coordinamento si informerà in merito e agirà conformemente a qualsivoglia emendamento futuro al Contratto qualora detti emendamenti futuri influiscano direttamente sul lavoro eseguito dallo Sperimentatore di coordinamento ai sensi del Protocollo summenzionato.

A3.3 Pagamento per visita non programmata €88

Medpace pagherà al Beneficiario per i soggetti partecipanti allo Studio che si sottoporranno a una visita non programmata che avrà luogo dopo la randomizzazione secondo l'importo elencato sopra in base all'evento.

A3.4 Retribuzione per la visita e rimborso per le spese di viaggio del paziente

Su richiesta del Beneficiario, possono essere messi a disposizione ulteriori fondi per i costi di viaggio e spese correlate (ad es., soggiorno in albergo), dietro presentazione delle relative ricevute di supporto e previa approvazione del Promotore. I pagamenti saranno gestiti tramite un operatore terzo o, se rimborsati al Beneficiario,

be made within forty five (45) days upon receipt of invoice and supporting documentation.

A3.5 Additional Study-necessitated Fees

Payee will be reimbursed at actual cost for any other unforeseen but reasonable procedures or costs necessitated by the Study or Protocol (and any amendments thereto) and pre-approved by Medpace/Sponsor.

A3.6 Nominal equipment

Hospital may be provided during the course of the Study small items of equipment necessitated by the Study or Protocol and pre-approved by Medpace/Sponsor.

A4 MEDPACE RIGHTS

Medpace reserves the right to suspend payments due to Payee, if Principal Investigator and/or Hospital do not complete data entry, query resolutions, and electronic signatures on eCRFs and/or provide regulatory documents to Medpace within timelines defined by the project team. Payments will resume once the missing or incomplete information is resolved.

A5 MEDPACE INVOICING

All payment inquiries and invoices submitted shall include the Protocol number and Principal Investigator name and be sent to the following:

Email: **Medpace, Inc.**
siteinvoices@medpace.com Attn: Clinical Operations
m Site Payments
Phone: 513-579-9911 5375 Medpace Way
Cincinnati, Ohio 45227

All invoices must be submitted to Medpace within ninety (90) days of occurrence or up to fifteen (15) days after receipt of the final payment.

il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura e della relativa documentazione.

A3.5 Ulteriori compensi necessari ai fini dello Studio

Il Beneficiario sarà rimborsato in base ai costi effettivi sostenuti in conseguenza di procedure o costi imprevisi ma ragionevoli necessari ai fini dello Studio o del Protocollo (e qualunque modifica dei medesimi) e preventivamente approvati da Medpace/dal Promotore.

A3.6 Attrezzature nominali

Durante il corso dello Studio potranno essere fornite all'Azienda piccole apparecchiature necessarie ai fini dello Studio o del Protocollo e preventivamente approvati da Medpace/Promotore.

A4 DIRITTI DI MEDPACE

Medpace si riserva il diritto di sospendere i pagamenti dovuti al Beneficiario nel caso in cui lo Sperimentatore Principale e/o l'Azienda non completino l'inserimento dei dati, le risoluzioni delle queries e le firme elettroniche sulle eCRF e/o non forniscano a Medpace i documenti regolatori entro i termini definiti dal team del progetto. I pagamenti riprenderanno una volta fornite le informazioni mancanti o incomplete.

A5 FATTURAZIONE A MEDPACE

Tutte le richieste di pagamento e le fatture sottomesse devono includere il numero di Protocollo ed il nome dello Sperimentatore Principale ed essere inviate al seguente indirizzo:

Email: **Medpace, Inc.**
siteinvoices@medpace.com Attn: Clinical Operations
Telefono: 513-579-9911 Site Payments
5375 Medpace Way
Cincinnati, Ohio 45227

Tutte le fatture devono essere sottomesse a Medpace entro novanta (90) giorni dall'emissione o fino a quindici (15) giorni dopo il ricevimento del pagamento finale.

A6 PAYEE INFORMATION

All payments made by Medpace as set forth herein shall be payable solely to Payee at the address set forth below. Any such payments which are due to any other party performing services in connection with the Study shall be a matter solely between Payee and such party.

Table 4 - For sites receiving payment by foreign wire transfer

Payee Information	
Beneficiary Name*	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"
Payee Mailing Address	VIA DEL VESPRO 129 90129 PALERMO - ITALY
Contact Name	Massimiliano Di Lorenzo
Email Address	max_uni@yahoo.it
Bank	B.N.L. BANCA NAZIONALE DEL LAVORO
Account No	000000218030
IBAN No	IT 86P0100504600000000218030
BIC Code/Swift Code	BNL I ITRR
Tax ID#**	05841790826

* The name on the account

**Requested for Medpace Accounting tracking purposes only

A6 INFORMAZIONI SUL BENEFICIARIO

Tutti i pagamenti effettuati da Medpace, come indicato nella presente, saranno corrisposti esclusivamente al Beneficiario presso l'indirizzo indicato più avanti. Gli eventuali pagamenti dovuti a qualsiasi altra parte che esegue i servizi connessi allo Studio saranno una questione riguardante unicamente l'Azienda e tale parte.

Tabella 4 - Per i centri che ricevono il pagamento tramite bonifico bancario estero

Informazioni sul Beneficiario	
Nome del Beneficiario*	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"
Indirizzo postale del Beneficiario	VIA DEL VESPRO 129 90129 PALERMO - ITALIA
Nome del referente	Massimiliano Di Lorenzo
Indirizzo e-mail	max_uni@yahoo.it
Banca	B.N.L. BANCA NAZIONALE DEL LAVORO
Numero di Conto Corrente	000000218030
Codice IBAN	IT 86P0100504600000000218030
Codice BIC/Swift	BNL I ITRR
Codice fiscale N.	05841790826

*Nome sul conto

** Richiesto solo ai fini della tracciabilità della Contabilità di Medpace

