

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



Deliberazione n. **680**

del. **05-07-2018**

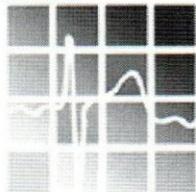
Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Reumatologia e la COVANCE Clinical Development Sarl, per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: **"STUDIO RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, MULTINAZIONALE, MULTICENTRICO, A 4 BRACCI, A GRUPPI PARALLELI, DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI 3 DOSI DI CHF 6532 (10,25 O 50 MG BID) RISPETTO A PLACEBO IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA STANDARD IN SOGGETTI CON ASMA EOSINOFILO GRAVE NON CONTROLLATO.**
PROT. CLI-06532AA1-01 - CODICE EUDRACT: 2018-003548-22 - Responsabile Prof. Nicola Scichilone

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

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

Il Dirigente Amministrativo :

Il Direttore Generale
 Dott. Carlo Picco
 Nominato con D.P. n. 390 del 20.06.2019
 Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



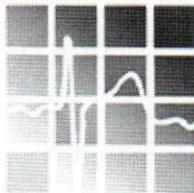
**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. 680 del 05-07-2019

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTA** La delibera n. 640 del 18/06/2019 del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, di presa d'atto delle dimissioni del Direttore Sanitario Aziendale;
- VISTA** La delibera n. 642 del 20/06/2019 di presa d'atto del D.P. n. 390 del 20/06/2019 di nomina Direttore Generale dell'AOUP - Dott. Carlo Picco.
- PRESO ATTO** Che la nomina del Dott. Carlo Picco a Direttore Generale dell'A.O.U.P. P. Giaccone di Palermo ha determinato - ipso facto - la vacanza della Direzione Amministrativa e della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera sino a nuova nomina;



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



- RITENUTO** Altresì, di voler procedere con urgenza all'adozione del presente atto, nonostante la "vacatio" del Direttore Amministrativo che del Direttore Sanitario;
- VISTO** Il verbale rilasciato dal Comitato di Bioetica Palermo 1 nella seduta del 29.04.2019 verbale n. 04/2018 relativamente all'approvazione dell'emendamento relativa all'aggiunta centro clinico ed all'approvazione della sperimentazione clinica dal titolo: **"STUDIO RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, MULTINAZIONALE, MULTICENTRICO, A 4 BRACCI, A GRUPPI PARALLELI, DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI 3 DOSI DI CHF 6532 (10,25 O 50 MG BID) RISPETTO A PLACEBO IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA STANDARD IN SOGGETTI CON ASMA EOSINOFILO GRAVE NON CONTROLLATO - PROT. CLI - 06532AA1-01 - CODICE EUDRACT: 2018-003548-22 - Responsabile Prof. Nicola Scichilone -**

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

DELIBERA

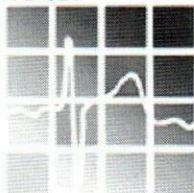
Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Pneumologia e la COVANCE Clinical Development Sarl, per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: **"STUDIO RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, MULTINAZIONALE, MULTICENTRICO, A 4 BRACCI, A GRUPPI PARALLELI, DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI 3 DOSI DI CHF 6532 (10,25 O 50 MG BID) RISPETTO A PLACEBO IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA STANDARD IN SOGGETTI CON ASMA EOSINOFILO GRAVE NON CONTROLLATO - PROT. CLI-06532AA1-01 - CODICE EUDRACT: 2018-003548-22 - Responsabile Prof. Nicola Scichilone**

Di prendere atto che il Prof. Nicola Scichilone, 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.

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 Generale
Dott. Carlo Picco

Segretario Verbalizzante
Gabriella Douzelli

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal <u>07-07-2019</u> e fino al <u>21-07-2019</u></p> <p>Ufficio Atti Deliberativi </p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi </p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n. _____ pagine

NOTE:

<p>CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE E COVANCE CLINICAL DEVELOPMENT SARL CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</p> <p>"Studio randomizzato, in doppio cieco, multinazionale, multicentrico, a 4 bracci, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di 3 dosi di CHF 6532 (10, 25 o 50 mg BID) rispetto a placebo in aggiunta alla terapia standard in soggetti con asma eosinofilo grave non controllato", PROTOCOLLO N. CLI-06532AA1-01 PRESSO Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone</p> <p style="text-align: center;">Premesso</p> <p>- che con istanza in data 01-Mar-2019, Covance Clinical and Periapproval Services Limited, con sede in Via Raimondo Montecuccoli 20/1, 20147 Milano, ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3, "Studio randomizzato, in doppio cieco, multinazionale, multicentrico, a 4 bracci, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di 3 dosi di CHF 6532 (10, 25 o 50 mg BID) rispetto a placebo in aggiunta alla terapia standard in soggetti con asma eosinofilo grave non controllato, Prot. CLI-06532AA1-01, Codice EudraCT 2018-003548-22 (di seguito la "Sperimentazione");</p> <p>-che il competente comitato etico ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 e alle altre norme vigenti in</p>	<p>AGREEMENT BETWEEN THE HOSPITAL AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE AND COVANCE CLINICAL DEVELOPMENT SARL CONCERNING CONDITIONS AND TERMS FOR CARRYING OUT THE CLINICAL TRIAL</p> <p>"A 52 week, randomised, double blind, multinational, multicentre, 4-arm parallel group trial to assess the efficacy and safety of 3 doses of chf 6532 (10, 25 or 50 mg bid) compared to placebo on top of standard of care in patients with uncontrolled severe eosinophilic asthma", PROTOCOL N. CLI-06532AA1-01 AT THE Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone</p> <p style="text-align: center;">Whereas</p> <p>- as per the request dated 01-Mar-2019, with its operating offices Covance Clinical and Periapproval Services Limited, Via Raimondo Montecuccoli 20/1, 20147 Milano, has requested the relevant authorisation to carry out the Phase 3, clinical trial, "A 52 week, randomised, double blind, multinational, multicentre, 4-arm parallel group trial to assess the efficacy and safety of 3 doses of CHF 6532 (10, 25 or 50 mg bid) compared to placebo on top of standard of care in patients with uncontrolled severe eosinophilic asthma", Prot. CLI-06532AA1-01 EudraCT Code 2018-003548-22 (hereinafter the "Trial");</p> <p>- the competent Ethics Committee has issued its favourable opinion to issue authorisation, in conformity with Leg. Decree No. 211 of 24 June 2003, and other laws in force to this regard, during</p>
--	--

<p>materia, nella seduta del 29 Aprile 2019 con verbale n. 04/2019 ;</p> <ul style="list-style-type: none">- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito della struttura: Unita' Operativa di Pneumologia potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.- L'Azienda s'impegna a non screenare e randomizzare soggetti nello Studio fino a quando Covance non abbia dato conferma per iscritto all'Istituzione (anche via e-mail) che tutti i Documenti Essenziali, così come indicato nelle linee guida ICH-GCP o equivalenti, sono presenti e fino a quando non si abbia ricevuto l'approvazione dal Comitato Etico, dalle Autorità Regolatorie e/o di altra Autorità Competente.- Le parti hanno sottoscritto un accordo sulla protezione dei dati (di seguito denominato "DPA" e incorporato nel presente documento per riferimento)	<p>the meeting on 29th April 2019, under Minutes No. 04/2019;</p> <ul style="list-style-type: none">- the Trial may only be started once the competent authority has communicated, within the terms of the law, any reasoned objections;- the clinical trial on patients at Operative Unit of Pneumology may only be carried out in full respect of the dignity of humans and their fundamental rights, as detailed in the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments thereto, under the guidelines on "Good Clinical Practice" (GCP) issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by the same bodies), in implementing that called for, also under the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, in Oviedo on 4 April 1997, and, lastly, according to the contents of the Italian Codes on Medical and Healthcare Professional Ethics and the Regulations in force to this regard.- Hospital agrees to perform formal patient screening and randomization for the Study only after Covance has confirmed in writing (which could be via email) to Institution that all essential documents, as defined by ICH/GCP or equivalent standard, are in place and proper or appropriate Ethics Committee, Regulatory Authority and/or other competent authority approval has been received.- The Parties entered into a Data Protection Agreement (hereinafter referred to as "DPA" and incorporated herein by reference) with an effective
--	--

con una data effettiva (inserire la data di efficacia DPA) relativa al regolamento generale sulla protezione dei dati 2016/679 in relazione alle sperimentazioni cliniche.

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone (di seguito per brevità "Azienda"), con sede in Via del Vespro 129, 90127 Palermo, C.F./P.I. 05841780827, nella persona del Commissario Straordinario Dr. Carlo Picco

E

Covance Clinical Development SARL (di seguito per brevità "Covance" o "CRO") e sue affiliate con sede operativa e sede legale in 37 Bis rue de Villiers, 92200 Neuilly sur Seine, Francia, P.IVA FR62393450770, in persona del Dr Arnaud Lagrange, Executive Director Finance, che agisce nella sua qualità di organizzazione di ricerca a contratto, così come definita nel paragrafo 1.20 delle norme ICH-GCP, quale contraente indipendente di Chiesi Farmaceutici S.p.A. (di seguito per brevità "**Promotore**") con sede legale in Via Palermo 26/a, 43122 Parma, Italia.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1

Premesse

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

Art. 2

Referenti della sperimentazione

L'Azienda nomina quale responsabile della sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Nicola Scichilone,

date (Insert DPA effective date) relating to General Data Protection Regulation 2016/679 in connection to clinical trials.

BETWEEN

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone (hereinafter the "Hospital"), with its registered office at Via del Vespro 129, 90127 Palermo, Tax Code/VAT No. 05841780827, represented by its Extraordinary Commissioner Dr. Carlo Picco

AND

Covance Clinical Development SARL having its legal and place of business in 37 Bis rue de Villiers, 92200 Neuilly sur Seine, France, VAT n. FR62393450770, represented by Dr Arnaud Lagrange, Executive Director Finance, and its affiliates (hereinafter referred to as "**Covance**" or "**CRO**"); acting in its capacity as a contract research organization as defined in ICH-GCP 1.20 as an independent contractor of Chiesi Farmaceutici S.p.A., with its registered office in Via Palermo 26/a, 43122 Parma, Italy ("**Sponsor**") (hereinafter the "Sponsor").

NOW THEREFORE, THE PARTIES HEREBY AGREE AND STIPULATE AS FOLLOWS

Art. 1

Recitals

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

Art. 2

Contacts for the Trial

The Hospital has appointed as the Trial manager, as indicated in the Recitals, following formal acceptance, Prof. Nicola Scichilone, in service at the Pneumology Operative Unit, as the

in servizio presso l'Unità Operativa di Pneumologia, in qualità di sperimentatore principale. Il referente tecnico scientifico della sperimentazione per conto del Promotore sarà Dr. Maxim Kolts, 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 Pneumologia 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 Pneumologia da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.

Art. 3

Inizio sperimentazione e numero pazienti

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

E' previsto che il centro randomizzerà circa 8 pazienti entro l'11 novembre 2021 (data stimata). In caso il centro ecceda questo numero, l'arruolamento sarà limitato ad un massimo di 10 pazienti randomizzati. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti in Europa, sarà di n. 726 pazienti randomizzati.

principal investigator. The scientific and technical contact for the Trial for the Sponsor will be Mr. Maxim Kolts, who may appoint a project manager and have contact with the healthcare professionals in charge of planning and conducting the Trial in accordance with the provisions of the regulations referenced in the Recitals.

The Hospital accepts the monitoring visits that will be carried out at the Pneumology Operative Unit by the staff of the Sponsor or a third-party company designated by the Sponsor, in order to verify that the trial is being carried out correctly.

The Hospital also agrees to additional audit visits that will be carried out at the Pneumology Operative Unit, by the staff of the Sponsor or a third company hired by the Sponsor, in order to verify that the Trial is being carried out correctly.

Art. 3

Start of Trial and number of patients

The Trial will start after the necessary authorisations in accordance with the current laws and internal regulations in force have been obtained.

It is expected that the site will randomise approximately 8 patients by 11th November 2021 (estimated date). In case the site exceeds this number, recruitment will be limited to a maximum of 10 randomised patients. The maximum total number, at all participating sites in Europe, will be no. 726 patients randomised.

Essendo una sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo sperimentatore ed il Promotore. Lo sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al comitato etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

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

Art. 4

Obbligazioni delle parti

4.1 Il Promotore si impegna:

a) A fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. n. 211/03 e succ.

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

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

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

Art. 4

Obligations of the Parties

4.1 The Sponsor will:

a) Provide under its own care and at its own expense, the Hospital via the Pharmacy (pursuant to Art. 20,

modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007) CHF 6532 ("Farmaco in Studio") nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione.

La farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.

L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore. La farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure.

Il Promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo

paragraph 2, Leg. Decree No. 211/03 and subsequent amendments), with the investigational products (IMP and PeIMP, as called for by the protocol and in accordance with the definitions of the Ministerial Decree of 21 December 2007), CHF6532 ("Study Drug"), in the quantities and according the procedures necessary to carry out the trial, packaged and labelled according to that described by the protocol and by the applicable laws. The drugs must be accompanied by regular transport documents reporting the description of the products, the quantities, the preparation lot, the expiry date, the reference to the investigational protocol, the department for which they are intended, the name of the trial manager.

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

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

The Sponsor will also ensure the removal of any unused or partially used drugs, or any expired drugs, during the carrying

svolgimento della sperimentazione. Per l'esecuzione della sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:

- Oneri fissi per spese di carattere generale: nella misura prevista dal regolamento vigente presso l'azienda, è previsto il pagamento una tantum non rimborsabile fissa start up fee di € 1.000,00 +IVA. Questo pagamento sarà fatturabile subito dopo la sottoscrizione del presente contratto e subito dopo il ricevimento delle approvazioni dell'autorità competente e del comitato etico centrale e locale.

- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo (oppure ipotizzato in base al numero di cicli di terapia, etc.) a paziente completato e valutabile sarà di Euro **6.903,00** +IVA, così come meglio specificato nell'Allegato B alla presente Convenzione.

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

- Il Promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività

out of the Trial. To carry out the Trial, the Sponsor also undertakes to provide, free of charge, the case report forms (if in hard copy format) and any other materials required for the Trial or, in any case, necessary for carrying out the Trial.

b) To pay to the Hospital the following:

- General fixed expenses: pursuant to that called for by the laws in force at the Hospital it is foreseen the payment of the onetime non-refundable fix start-up fee of € 1.000,00 + VAT. This payment will be invoiceable upon execution of this agreement and upon receipt of competent authority, central and local ethics approvals.

- To cover the costs arising from and/or generated by the Trial, for each eligible and assessable patient enrolled and treated according to the Protocol, and for whom the relevant CRF (Case Report Form) will be completed and deemed valid by the Sponsor, the amounts indicated below, based on the activities carried out (amounts in euros, excluding VAT). The maximum compensation (or the hypothetical maximum, based on the number of treatment cycles, etc.) per completed and assessable patient will be Euro **6.903,00** +VAT as better described in Appendix B attached to this Agreement.

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

- The Sponsor will also reimburse the Hospital for all additional costs arising

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

Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Gli importi di cui al presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi:

– Segreteria amministrativa comitato etico.

Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 45 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

c) Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata della Sperimentazione presso il centro sperimentale, il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c. cui le parti si rimettono, la seguente apparecchiatura, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominata "Apparecchiatura"):

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

There will be no payment, except for the payment for the fixed expenses, in the event of breach of the inclusion criteria and in any case for incorrect or incomplete observance of the protocol.

The amounts under this article will be paid to the Hospital following the issuing of regular invoices by the same, based on the statements submitted by the Sponsor, to be sent to the following addresses:

– Administrative Secretary of the Ethics Committee.

The Sponsor will pay the invoices issued by the Hospital within 45 days, via bank wire, using the following reference information:

c) In addition to that provided above, for the entire duration of the Trial at the trial site, the Sponsor will provide as free loan to the Hospital, which receives and accepts, pursuant to Art. 1803 et seq. of the Civil Code to which the Parties defer, the following equipment, in perfect condition of use and function and, in conformity with the applicable safety laws in force (hereinafter the "Equipment"):

(i) Diari elettronici (diari elettronici telefono: AM3 Option G+, il valore approssimativo di un diario è di 483 Euro) saranno forniti all'Ente gratuitamente, opportunamente imballati, esclusivamente ai fini della conduzione dello Studio. Al completamento dello Studio o all'interruzione anticipata dello stesso e su autorizzazione scritta da parte della CRO o del Promotore, i diari elettronici saranno restituiti come indicato dalla CRO o dal Promotore.

(ii) Dispositivi per spirometria (incluso Pneumotach MasterScope™ con cavo USB, Fujitsu E756 computer per spirometria, HP Stampante e siringa calibrante, il valore approssimativo di un set di spirometro centralizzato è 6,762.00 €) sarà fornito all'Ente gratuitamente, opportunamente imballato ed etichettato, esclusivamente ai fini della conduzione dello Studio. Al completamento dello Studio o all'interruzione anticipata dello stesso e su autorizzazione scritta da parte della CRO o del Promotore, il dispositivo per spirometria centralizzati saranno restituiti come indicato dalla CRO o dal Promotore.

(iii) Tablet diari elettronici (Lenovo, YB1-X90L, il valore approssimativo di un tablet diario elettronico è di 439,00 Euro) sarà fornito all'Ente gratuitamente, opportunamente imballato ed etichettato, esclusivamente ai fini della conduzione dello Studio. Al completamento dello Studio o all'interruzione anticipata dello stesso e su autorizzazione scritta da parte della CRO o dello Sponsor, il dispositivo per spirometria centralizzati saranno restituiti come indicato dalla CRO o dallo Sponsor.

(iv) Min & Max termometro – 50 a – 70 gradi C (Traceable, il valore approssimativo di un termometro è di 58 Euro) sarà fornito all'Ente gratuitamente, opportunamente imballato ed etichettato, esclusivamente ai fini della conduzione dello Studio. Al completamento dello Studio o all'interruzione anticipata dello stesso e su

(i) Electronic diaries (Phone electronic diaries: AM3 Option G+, approximate value of one diary is 483.00 Euros) will be provided to the Facility free of charge, properly packaged, solely for the purposes of the conduct of the Study. Upon completion of the Study or early termination thereof and after written approval by CRO or Sponsor, electronic diaries shall be properly packaged and returned as instructed by CRO or Sponsor.

(ii) Centralised spirometry (including Vitalograph Pneumotach MasterScope™ with USB cable, Fujitsu E756 laptop for spirometry, HP Printer and calibration syringe, approximate value of one set of centralised spirometry equipment is 6,762.00 €) will be provided to the Facility , free of charge, properly packaged and labeled, solely for the purposes of the conduct of the Study. Upon completion of the Study or early termination thereof and after written approval by CRO or Sponsor, Centralised spirometry equipment shall be properly packaged and returned in the entire contents as instructed by CRO or Sponsor.

(iii) Tablet electronic diaries (Lenovo, YB1-X90L, approximate value of one Tablet electronic diary is 439.00 Euros) will be provided to the Facility free of charge, properly packaged, solely for the purposes of the conduct of the Study. Upon completion of the Study or early termination thereof and after written approval by Covance or Sponsor, electronic diaries shall be properly packaged and returned as instructed by Covance or Sponsor.

(iv) Min & Max thermometer -50 to +70 degrees C (Traceable, approximate value 58.00 Euros) will be provided to the Facility, free of charge, properly packaged and labeled, solely for the purposes of the conduct of the Study. Upon completion of the Study or early termination thereof and

<p>autorizzazione scritta da parte della CRO o dello Sponsor, il dispositivo per spirometria centralizzati saranno restituiti come indicato dalla CRO o dallo Sponsor.</p> <p>Ogni ulteriore apparecchiatura che potrebbe essere fornita all'Ente da una terzi fornitori sarà soggetta agli stessi termini e condizioni della presente clausola e sarà comunicata all'Ente/Sperimentatore con una lettera. Lo Sperimentatore e l'Ente concordano di usare tale apparecchiatura solo per gli scopi della esecuzione della Sperimentazione.</p> <p>Lo Sperimentatore e l'Ente dovranno esercitare ragionevole cura e rispettare ogni Istruzione relativa all'uso, conservazione e restituzione dell'Apparecchiatura. L'Ente e lo Sperimentatore comprendono e concordano che il corrispettivo sarà controbilanciato se lo Sperimentatore e/o l'Ente è negligente con qualsiasi dell'apparecchiatura fornita, incluso uso improprio, danno o perdita.</p> <p>L'Ente e lo Sperimentatore comprendono che l'Apparecchiatura così come qualsiasi apparecchiatura addizionale potrebbe richiedere la ri-calibrazione. L'Ente e lo Sperimentatore concordano di fornire alla CRO e/o ad un terzo fornitore, includendo ma non limitando alle società di corrieri, l'accesso all'Apparecchiatura, quando richiesto. L'Ente e lo Sperimentatore seguireanno le istruzioni scritte della CRO e del Promotore relativamente al processo di ri-calibratura dell'Apparecchiatura.</p> <p>Se previsto dal regolamento dell'Azienda, l'introduzione dell'Apparecchiatura sarà subordinata all'esecutività di specifico atto deliberativo che sarà emesso contestualmente alla delibera relativa alla sperimentazione o incluso nella stessa.</p> <p>L'Azienda, e per essa il centro sperimentale, si impegna a custodire</p>	<p>after written approval by CRO or Sponsor, min & max thermometer shall be properly packaged and returned as instructed by CRO or Sponsor.</p> <p>Any additional equipment that might be provided to the Facility by third party providers will be subject to the same terms and conditions of this clause and will be communicated to the Facility/Investigator with a side letter. Investigator and Facility agree to utilize any such equipment solely for the purposes of the conduct of the Study.</p> <p>Investigator and the Facility shall exercise reasonable care and comply with any Instructions regarding the use, storage and return of Equipment. Facility and Investigator understand and agree that fees will be offset if the Investigator and/or Facility is negligent with any equipment provided, including misuse, damage or loss.</p> <p>Facility and Investigator understand that Equipment as well as any additional equipment may require re-calibration. Facility and Investigator agree to provide to CRO and/or a third-party vendor, including but not limited to courier companies, the access to the Equipment, when required. Facility and Investigator will follow written instructions from CRO and Sponsor regarding the Equipment re-calibration process.</p> <p>If called for by the regulations of the Hospital, the introduction of the Equipment will be subject to the execution of the specific negotiated agreement related to the Trial or included in the same.</p> <p>The Hospital, and on its behalf, the Trial Site, will be responsible for keeping the</p>
--	--

<p>l'apparecchiatura con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello sperimentatore e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente ed esclusivamente per le necessità della sperimentazione, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione d'uso dell'apparecchiatura stessa.</p> <p>Il Promotore provvederà, senza oneri a carico dell'Azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'Azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dell'apparecchiatura. Il Promotore dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dell'apparecchiatura non vincola l'Azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.</p> <p>Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dell'apparecchiatura, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali, controllo di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dell'apparecchiatura, tempestivamente comunicati dallo sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga apparecchiatura.</p> <p>L'Azienda non può cedere l'apparecchiatura a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'Azienda s'impegna inoltre a mantenere libera da ogni</p>	<p>Equipment with all reasonable diligence, and to use it, under the responsibility of the Investigator, and by its own technically qualified staff, expressly and exclusively for the requirements of the Trial, in an appropriate manner and in conformity with the normal destination of use of the Equipment.</p> <p>The Sponsor will provide, without expenses being incurred by the Hospital, for the transportation, installation and removal of the Equipment, and it will provide the Hospital with the consumable materials necessary for the functioning of the Equipment. The Sponsor declares that the introduction of the Equipment is under its responsibility and that it does not require the Hospital to acquire consumable materials in an exclusive manner.</p> <p>Based on the provision Equipment technical manual, the Sponsor will carry out, under its responsibility and at its expense, in cooperation with the Investigator, all technical procedures necessary for the proper functioning of the Equipment, including, quality control, calibration and periodic safety controls. If the Equipment malfunctions or breaks down, this will be communicated by the Investigator in a timely manner, and the Sponsor will proceed, whether directly or via the specialized staff, with corrective maintenance or repairs, or it will replace it with analogous Equipment.</p> <p>The Hospital may not transfer the Equipment to third parties, whether free of charge or at a charge, nor may it do so temporarily. The Hospital will also keep the Equipment provided as loan for</p>
---	--

<p>vincolo o gravame l'apparecchiatura concessa in comodato.</p> <p>Il Promotore si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'apparecchiatura, qualora la stessa sia utilizzata dall'Azienda, e per essa dal centro sperimentale, in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.</p> <p>L'Azienda, costituita custode dell'apparecchiatura, si assume sin d'ora la responsabilità per ogni eventuale danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso dell'apparecchiatura o conseguente a dolo o colpa grave, impegnandosi pertanto a tenere il Promotore sollevato e indenne al riguardo. Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa del Promotore. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati esclusivamente i danni diretti, debitamente documentati.</p> <p>In caso di furto o perdita dell'apparecchiatura, l'Azienda provvederà, entro 2 giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Azienda dovrà darne comunicazione al Promotore entro 5 giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.</p> <p>In caso di danneggiamento irreparabile o furto dell'apparecchiatura, il Promotore provvederà alla sostituzione della</p>	<p>use free from any duties or tax obligations.</p> <p>The Sponsor reserves the right to remove the Equipment in advance, if it has been used by the Hospital, and on its behalf, by the investigational site, in an inappropriate manner and/or with inappropriate consumable materials.</p> <p>The Hospital will act as the custodian for the Equipment, assuming from this point forward responsibility for any damage that may occur to people or property in its possession or possessed by third parties, deriving from an inappropriate or erroneous use of the Equipment, or consequent to intent or gross negligence, thereby holding the Sponsor free and harmless to this regard. Any damages resulting from a manufacturing defect are covered by the manufacturer's warranty and/or the Sponsor's insurance cover. Additionally, it remains understood that only direct damages that have been duly documented will be compensated.</p> <p>In the event of the theft or loss of the Equipment, the Hospital will provide within 2 business days from the event, the formal presentation of a declaration to the competent public authority, with communication of the event to the Sponsor at the same time. In all other cases of damage or destruction, the Hospital will need to communicate to the Sponsor within 5 business days of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be reported immediately.</p> <p>In the event of irreparable damage or the theft of the Equipment, the Sponsor will provide for the replacement of the</p>
--	--

<p>stessa, senza costi aggiuntivi per l'Azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Azienda (o del centro sperimentale), nel qual caso l'Azienda si assume la totale responsabilità.</p> <p>Al termine della sperimentazione, o in via anticipata nel caso ne ricorressero i presupposti, il Promotore richiederà la restituzione dell'apparecchiatura previa comunicazione allo sperimentatore con preavviso di 15 giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 giorni dalla data della visita di chiusura del centro sperimentale.</p> <p>L'Azienda si obbliga a restituire l'apparecchiatura nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore, spesa non imputabile all'Azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.</p> <p>4.2 L'Azienda e lo sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del comitato etico. Lo sperimentatore, inoltre, terrà informato il Promotore e il comitato etico sull'andamento della sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in sperimentazione.</p> <p>La documentazione inerente alla sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. (o per un periodo di</p>	<p>same, without the Hospital incurring additional expenses, except for those resulting from wilful misconduct or gross negligence of the Hospital (or of the Trial Site), such that the Hospital assumes total responsibility in any case.</p> <p>At the end of the Trial, or in advance in case of the above-mentioned events, the Sponsor will request the return of the Equipment by prior 15 days' advance notice communication via registered letter to the Investigator or, in any case, within 15 days from the closure visit at the Trial site.</p> <p>The Hospital is required to return the Equipment in the same condition in which it was found at the time it was supplied, except for normal deterioration due to use or to loss due to fortuitous circumstances or force majeure, in which case the Hospital is not responsible for the expense, as long as it was reported as indicated above.</p> <p>4.2 The Hospital and the Investigator will observe all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee's opinion. The Investigator will also keep the Sponsor and the Independent Ethics Committee informed of the progress of the Trial and will notify said parties of the occurrence of any serious adverse events or side effects during the trial that may be directly or indirectly connected to the administration of the investigational drug.</p> <p>The documentation pertaining to the Trial remaining in the Hospital's possession will be retained for the period required by the laws in force (or for a period of time greater than that</p>
--	---

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

Modifiche richieste dall'Azienda.

Qualora l'Azienda facesse richiesta di modificare i Servizi a causa di, a titolo meramente esemplificativo ma non esaustivo: (i) motivi al di fuori del proprio controllo che influenzino i parametri dello Studio (ossia, cronologia degli eventi, numero di soggetti o di centri) o lo scopo delle prestazioni (servizi aggiuntivi, attività dei servizi attualmente prestati), o il preventivo dello Studio (così come definito nell'Allegato B), oppure (ii) negligenza nell'espletamento delle proprie responsabilità come definite nella presente Convenzione, l'Azienda comunicherà tempestivamente a Covance le disposizioni da modificare o i servizi aggiuntivi.

L'Azienda trasmetterà a Covance la documentazione in cui vengono descritte dettagliatamente: (i) eventuali variazioni (incremento o decremento) delle tariffe o dei costi senza margine (pass through) riferibili a tale modifica, e (ii) qualsiasi conseguente modifica prevista alla presente Convenzione, nonché giustificherà con precisione i motivi che rendono necessarie le modifiche previste alle rispettive attività, responsabilità, doveri, preventivo, programma e ad ogni questione connessa.

L'Azienda sarà direttamente responsabile di ogni Servizio modificato o aggiuntivo (ivi compresi i rispettivi onorari professionali) riferibili e conseguenti all'espletamento negligente delle proprie responsabilità (ivi comprese quelle del Personale di

espressamente richiesto dal Sponsor). The Sponsor is required to communicate to the Hospital the end of the storage obligation.

Changes requested by Hospital.

In case Hospital requires any change to the Services due to but not limited either to: (i) occurrences beyond Institution's control affecting the Study parameters (i.e., timeline, number of subjects or sites) or the scope of work (i.e., additional services; tasks for current services), or the budget of the Study (as defined in Exhibit B), or (ii) Institution's negligent performance of its responsibilities as defined herein, Hospital shall promptly inform Covance about the specifications for the changed or additional services.

Hospital shall provide Covance with information describing in detail: (i) any adjustment (either increment or decrement) in fees or in Pass Through Costs resulting from the change, and (ii) any resulting planned changes in this Agreement, and shall give a clear explanation on the reasons why there are requested changes to the applicable task, responsibility, duties, budget, schedule and all relevant matters.

Hospital shall be directly responsible for any changed or additional Service (including the relevant professional fees) resulting from Institution's, including Research Staff's, negligent performance of its responsibilities as defined herein.

ricerca), così come definito nella presente Convenzione.

Art. 5

Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati 2016/679, 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 Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati 2016/679. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.

Ai sensi della normativa vigente l'Istituto e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi dei dati relativi alle operazioni di trattamento dei dati associati all'oggetto della presente convenzione.

L'Istituto e il Promotore nomineranno lo Sperimentatore Principale e la CRO Responsabili del trattamento dei Dati ai sensi e agli effetti del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati 2016/679

Il Responsabile del trattamento dei Dati, dovrà ottenere il consenso all'elaborazione degli stessi da parte di ogni soggetto coinvolto nella sperimentazione prima che la stessa abbia inizio. L'informativa al paziente e

Art. 5

Responsibilities for the Processing of Patient Personal Data

Pursuant to and under the effects of General Data Protection Regulations 2016/679, the Hospital and the Sponsor are, each under their own competence, the autonomous owners of the data processing operations related to carrying out the Trial that is the subject of this Agreement.

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

Before starting the Trial, the Trial Manager must obtain the written informed consent from the patient; this consent must also be provided pursuant to General Data Protection Regulations 2016/679. The Hospital will be responsible for retaining this document.

Pursuant to law in force the Institution and the Sponsor are, each one for its area of competence, autonomous Data Controllers for the data processing connected to the trial object of this agreement.

The Institution and the Sponsor will respectively, appoint, the Principal Investigator and CRO as Data Processors, according to and for the effects of the General Data Protection Regulations 2016/679.

The Data Processor, before starting the trial, must acquire the consent to the data processing from each data subject involved in the trial. The information notice and the consent of the patients to the personal data processing shall be

il consenso dei pazienti all'elaborazione dei dati personali dovranno essere conformi a quanto stabilito dal Comitato Etico e alle linee guida per il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Istituto sarà responsabile della sicurezza del summenzionato documento.

La CRO sarà responsabile della elaborazione dei dati relativi alla sperimentazione per conto del Promotore. La CRO eseguirà solo le operazioni di trattamento dei dati personali necessarie alla realizzazione dello studio, osservando le istruzioni scritte del Promotore e sotto la supervisione di quest'ultimo. La CRO nominerà come responsabili del trattamento dei dati i soggetti coinvolti nello Studio che si occuperanno del trattamento dei dati sensibili e personali dei pazienti.

Il Promotore e la CRO dovranno altresì comunicare, nel pieno rispetto delle norme vigenti, i dati sensibili e personali dei pazienti alle altre aziende dei rispettivi gruppi e alle aziende che cooperano con loro a livello internazionale per lo svolgimento di attività specifiche relative alla sperimentazione.

I dati saranno trasmessi al di fuori dell'Unione Europea. Il Promotore, il Responsabile del trattamento dei Dati e i destinatari dell'informativa dovranno adottare tutte le misure adeguate in modo da garantire la tutela dei dati rispettivamente trasferiti.

Gli obblighi e le disposizioni della presente clausola continueranno a essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o interruzione per qualsiasi causa del presente Contratto.

compliant with what approved by the Ethical Committee and with the Guidelines for Data Processing within the Framework of Clinical Drug Trials.

The Institution will be responsible of the safekeeping of the latter document.

CRO is responsible on behalf of the Sponsor for the data processing of the data concerning the Study. CRO shall perform only the processing operations necessary to the trial implementation, observing the written instructions of the Sponsor and under the surveillance of the latter. CRO shall appoint the physical persons involved in the Study, who process personal and sensitive data of the subjects as persons in charge for the data processing.

The Sponsor and CRO shall moreover communicate, in full compliance with the in-force law, the personal and sensitive data of the subjects to the other companies of the respective groups and to companies which cooperate with them at international level for the execution of specific activities related to the trial.

The data shall be transmitted out of the European Union. The Sponsor, the Data Processor and the communications addressees shall adopt the adequate measures to ensure the protection of the data respectively transferred.

The obligations and the disposals of this clause shall keep full validity and effectiveness even after the resolution or the termination for whatever reason of this Contract.

L'Istituto e il Promotore si impegnano a cooperare in tempi ragionevolmente brevi in caso di richieste di informazioni e documenti relativi allo studio ai sensi del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati 2016/679.

Nell'ambito del trattamento dei dati dei pazienti che partecipano allo studio, il Promotore, la CRO e l'Istituto garantiranno reciprocamente di avere applicato le misure di sicurezza minime fornite dal Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati 2016/679 e il rispettivo allegato B e si impegnano a rispettare pienamente le norme in vigore e le linee guida emanate per la protezione dei dati personali nelle sperimentazioni cliniche di medicinali.

Art. 6

Dati personali delle parti

Le parti prendono atto che il decreto legge n. 201 del 6 dicembre 2011 convertito con modificazioni, dalla legge 22 dicembre 2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del codice.

Art. 7

Segretezza, politica di pubblicazione dei dati, proprietà dei dati e dei risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda, anche ai sensi degli art 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con D.M. 15 luglio 1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore,

The Institution and the Sponsor undertake to cooperate with reasonable promptness in case of request of information and documents concerning the study as per General Data Protection Regulations 2016/679.

In the data processing of the patients participating to the trial, the Sponsor, CRO and Institution mutually ensure to have implemented the minimum safety measures provided by the General Data Protection Regulations 2016/679 and the related Annex B and they undertake to fully comply with the in force rules and guidelines issued by the Authority for the personal data protection in Clinical Trials on Medicinal Products.

Art. 6

Personal Data of the Parties

The Parties acknowledge that Decree Law No. 201 of 6 December 2011, converted with amendments, from Law No. 214 of 22 December 2011, art. 40, re-establishes the definition of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that data belonging to "companies, entities and associations" is not considered personal data and that the later will not be considered "interested parties", in the application of the Code.

Art. 7

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

Except for what regulated by this Article 7, the Hospital, also pursuant to Art. 1.16 and 1.21 of the GCP, implemented under the Ministerial Decree of 15 July 1997, will maintain the secrecy of all data, news and information provided by the Sponsor in order to carry out the Trial and not disclose it to anyone, unless prior written consent of the

impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla sperimentazione.

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

- ai componenti del comitato etico;
- alle autorità regolatorie;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione 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 della salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni.

Sponsor has been provided, also ensuring that the same is not used for any purpose other than that inherent to the Trial.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Investigator, pursuant to Art. 5, paragraph 3. c) of the Decree of 12 May 2006, must be guaranteed the right to the dissemination and publication of the results and, in respect of the provisions in force, with regard to the confidentiality of sensitive data and patent protection, there must not be any limitations to dissemination and publication by the Sponsor, other than those contained in the protocol that has been approved and signed by the Investigator.

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

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

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

The Sponsor will have a period of 45 days as from receipt of the final proposed manuscript in order to review it, and it will have the right, during this same

posticipo della pubblicazione o 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 che partecipano alla sperimentazione.

Il Promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa **HDI-GLOBAL SE** una polizza di assicurazione responsabilità civile sperimentazioni cliniche in Italia n. **390-01575840-30640**.

Art. 9

Decorrenza del contratto e archiviazione

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.

Le Parti concordano che al momento della cessazione dei servizi nella misura in cui si riferiscono ai dati personali della CRO, dell'Ente e di tutti i suoi Subincaricati, come definito nel DPA, a

period of time, to postpone the publication or the disclosure if, following the review of the final manuscript, elements are found that could support patent protection.

The owner of the rights of the results of the Trial is exclusively the Sponsor, which acquires all rights related to the property and economic profits with the payment described in Art. 4.

Art. 8

Insurance coverage

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

The Sponsor has taken out, with the insurance company, **HDI-GLOBAL SE** a civil liability insurance policy for clinical trials in Italy No. **390-01575840-30640**.

Art. 9

Effective Date of the Agreement and archiving

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

The Parties agree that upon termination of the Services in so far as they relate to CRO Personal Data, Facility and all its Sub-processors, as defined in the DPA, shall, at the choice of CRO, return all

scelta della CRO, restituire tutti i dati personali della CRO e le copie dello stesso per la CRO, o distruggere in modo sicuro tutti i dati personali della CRO e certificare alla CRO che lo hanno fatto, a meno che una legge dell'Unione europea o di uno stato membro dell'Unione Europea a cui l'Ente o un subprocessore sono soggetti impedisca all'Ente o un Subprocessore di restituire o distruggere in tutto o in parte i dati personali della CRO. In tal caso, l'Ente garantisce che garantirà la riservatezza dei dati personali della CRO e non elaborerà attivamente i dati personali della CRO e garantirà la restituzione e/o la distruzione dei dati personali della CRO come richiesto dalla CRO quando l'obbligo legale di non restituire o distruggere le informazioni non è più in vigore.

Su richiesta della CRO, se i servizi della struttura forniti ai sensi del presente contratto sono terminati da una delle parti per qualsiasi motivo, l'Ente fornirà alla CRO le informazioni e la documentazione sviluppate dall'Ente nel corso della Sperimentazione, compresi i dati, i dati l'analisi, e tutti gli altri materiali forniti all'Ente dal Promotore o dalla CRO non appena praticamente fattibile dopo la data di entrata in vigore della risoluzione. L'Ente coordina inoltre la restituzione del farmaco di studio, i prodotti di riferimento, il farmaco di salvataggio, le attrezzature e forniture di droga di farmaco di cui agli articoli precedenti come indicato dalla CRO e/o dal Promotore. L'Ente e lo Sperimentatore conservano o hanno causato la conservazione della documentazione pertinente in conformità con le normative vigenti, tra cui le GCP e il regolamento UE n. 536/2014, in particolare. Il regolamento UE n. 536/2014 stabilisce che l'archiviazione a

CRO Personal Data and the copies thereof to CRO, or securely destroy all CRO Personal Data and certify to CRO that it or they have done so, unless a European Union or European Member State law to which Facility a Sub-processor are subject prevent Facility or a Sub-processor from returning or destroying all or part of Covance Personal Data. In such a case, Facility warrants that it will guarantee the confidentiality of Covance Personal Data and will not actively Process Covance Personal Data further, and will guarantee the return and/or destruction of Covance Personal Data as requested by Covance when the legal obligation to not return or destroy the information is no longer in effect.

At Covance's request, if Institution's services provided under this Agreement are terminated by either party for any reason, Facility shall provide Covance with information and documentation developed by Institution during the course of a Study, including data, data analysis, and all other materials furnished to Facility by Sponsor or CRO as soon as practically feasible following the effective date of termination. Facility shall also coordinate the return of Study Drug, Reference Product, Rescue Medication, equipment and drug supplies stated above articles as directed by CRO and/or Sponsor. Facility and Investigator shall retain or caused to be retained relevant documentation in compliance with the applicable regulations, including GCP and EU Regulation # 536/2014. The EU Regulation # 536/2014 states that Trial master file long-term archiving should be fixed to 25 years. However, the medical files of subjects shall be

<p>lungo termine del trial master file dovrebbe essere fissata a 25 anni. Tuttavia, i fascicoli medici dei soggetti devono essere archiviati in conformità con la legge nazionale.</p> <p>Secondo il presente contratto, il Promotore nomina lo Sperimentatore come responsabile del trial master file di archiviazione a lungo termine. Qualsiasi trasferimento di proprietà del contenuto del fascicolo di studio dello studio deve essere documentato. Il nuovo responsabile si assume le responsabilità di cui al regolamento UE n. 536/2014 e il Promotore deve essere avvisato dall'Ente e dallo Sperimentatore in merito a qualsiasi modifica della persona responsabile dell'archiviazione del trial master file.</p> <p>Il tipo di archiviazione del trial master file dopo la fine dello studio può essere chiarito con lo sperimentatore o con uno sperimentatore nominato dallo Sperimentatore in persona. Se quest'ultimo, sperimentatore è obbligato a informare il Promotore circa il nome, indirizzo, e-mail e il numero di telefono della persona responsabile per l'archiviazione del trial master file a lungo termine.</p> <p>L'Ente e gli sperimentatori si impegnano a informare il Promotore in caso di modifica della persona responsabile o dell'ubicazione del trial master file prima della distruzione.</p> <p style="text-align: center;">Art. 10</p> <p style="text-align: center;"><i>Recesso - Interruzione anticipata</i></p> <p>Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla Convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata</p>	<p>archived in accordance with national law.</p> <p>According to this Agreement Sponsor appoints Investigator to be the person responsible for Study Trial master file long-term archiving. Any transfer of ownership of the content of the Study Trial master file shall be documented. The new owner shall assume the responsibilities set out in EU Regulation # 536/2014 and Sponsor should be notified by Institution/Investigator about any change in the person responsible for Trial master file archiving.</p> <p>The type of storage of Study Trial master file after the end of the Study may be clarified with Investigator or with appointed by Investigator person. If the latter, Investigator is obliged to inform Sponsor about the name, address, email and phone number of the person responsible for the long-term Trial master file archiving.</p> <p>Facility and Investigators will engage to inform Sponsor in case of any change in responsible person or location of Trial master file and prior to destruction.</p> <p style="text-align: center;">Art. 10</p> <p style="text-align: center;"><i>Withdrawal - Early Termination</i></p> <p>Each of the Parties to this Agreement reserves the right, at any time, with 30 days' written notice, to withdraw from the Agreement itself. Such notice will be sent by registered letter with return</p>
---	---

a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo sperimentatore e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

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

Art. 11

Registrazione e bolli

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

Art. 12

Foro competente e normativa applicabile

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, Sicilia, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Art. 13

Modifiche ed integrazioni

receipt and will be effective upon the date of receipt by the Counterparty.

Each of the Parties to this Agreement also reserves the right to discontinue the Trial with immediate effect due to serious, documented breaches by the Counter-Party and at any time if it has a valid, documented reason to believe that continuation of the Trial may pose an unacceptable risk to the patients involved. In such a case, the Investigator and/or the Hospital will bring all activities which have not yet been completed to a close, working to ensure the maximum level of patient protection.

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

Art. 11

Registration and stamp duties

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

Art. 12

Court with jurisdiction and applicable law

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

Art. 13

Amendments and additions

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le Parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 14

*Prevenzione della corruzione,
osservanza delle leggi ed obblighi delle
parti*

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

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

Le parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.

Any amendments to this Agreement may be made, upon Agreement between the Parties, only through the drafting of appropriate written amendments. The Parties reciprocally acknowledge that the Agreement has been negotiated in all its parts and, therefore, the provisions under Articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.

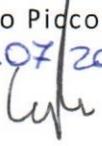
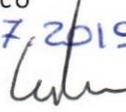
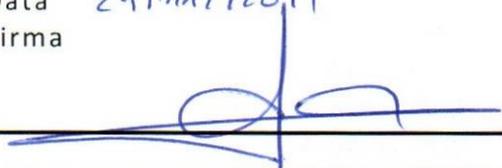
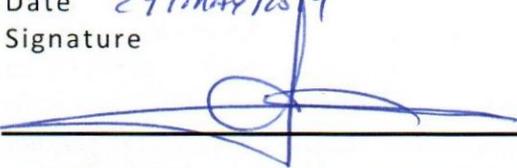
Art. 14

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

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

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

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

<p>L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anticorruzione.</p> <p>Letto, approvato e sottoscritto</p> <p>Per l'Istituzione Il Commissario Straordinario Dott. Carlo Picco Data 05.07/2019 Firma </p>	<p>The Hospital declares and guarantees that it will respect Italian law as regards anti-corruption.</p> <p>Read, approved and signed</p> <p>For the Institution The Extraordinary Commissioner Dr. Carlo Picco Date 05.07.2019 Signature </p>
<p>Per Covance Clinical Development SARL Executive Director Finance Dr Arnaud Lagrange Data 29/MAY/2019 Firma </p>	<p>for Covance Clinical Development SARL Executive Director Finance Dr Arnaud Lagrange Date 29/MAY/2019 Signature </p>

Allegato A: Termini per l'accesso elettronico	Exhibit A: Electronic Access Terms and Conditions
<p>Allo Sperimentatore Principale e alle altre persone presso l'Azienda come ma non limitatamente il Personale di Ricerca possono essere assegnati i nomi utente e le password ("Utenti autorizzati") per facilitare l'immissione dei dati nel sistema elettronico di acquisizione dei dati pertinenti allo Studio ("Sistemi"). I nomi utente e le password vengono forniti all'Azienda, allo Sperimentatore Principale e agli Utenti autorizzati del centro dietro l'accordo del loro consenso all'obbligo del rispetto delle seguenti condizioni.</p> <p>Gli Utenti autorizzati forniranno alla CRO alcune informazioni di registrazione, compresi nome, indirizzo, recapito telefonico e indirizzo e-mail, che devono essere accurati e mantenuti aggiornati. Ciascun Utente autorizzato riconosce di essere imputabile e responsabile di tutte le azioni iniziate con la sua firma elettronica. Gli Utenti autorizzati non possono (a) selezionare o utilizzare il nome utente o la password di un'altra persona allo scopo di impersonarla; (b) utilizzare il nome utente o la password a cui ha diritto un'altra persona senza l'autorizzazione della medesima, o (c) permettere a terzi di utilizzare il loro nome utente e/o password.</p> <p>Gli Utenti autorizzati convengono di tenere riservati il nome utente e/o la password e di notificare immediatamente alla CRO (a) se sussiste un motivo qualsiasi per ritenere che il nome utente e/o la password assegnati siano stati divulgati in modo improprio o altrimenti compromessi, (b) qualsiasi utilizzo non autorizzato, noto o sospetto, del nome utente e/o della password, oppure (c) qualsiasi violazione, nota o sospetta, della sicurezza, ivi compresi perdita, furto o uso non autorizzato di un nome utente e/o di una password.</p> <p>Fatta eccezione per quanto espressamente qui</p>	<p>Investigator and others at Hospital may be granted usernames and passwords ("Authorized Users") to facilitate the entry of Study data into the electronic data capture system applicable to the Study ("Systems"). The usernames and passwords are provided in exchange for the agreement of Hospital, Investigator, and site Authorized Users obligation to adhere to the following Terms and Conditions:</p> <p>Authorized Users will provide to CRO certain registration information including name, address, phone number, and email address all of which must be accurate and kept current. Each Authorized User acknowledges that he/she is accountable and responsible for all actions initiated under his/her electronic signature. Authorized Users may not (a) select or use a username or password of another person with the intent to impersonate that person; (b) use a username or password in which another person has rights without such person's authorization, or (c) permit any third party to use his or her username and/or password.</p> <p>Authorized Users agree to keep assigned usernames and/or passwords confidential and to immediately notify CRO (a) if there is any reason to believe an assigned username and/or password has been improperly disclosed or otherwise compromised, (b) of any known or suspected unauthorized use(s) of a username and/or password, or (c) any known or suspected breach of security, including loss, theft, or unauthorized use of a username and/or password.</p> <p>Except as expressly authorized herein,</p>

<p>autorizzato, gli Utenti autorizzati non dovranno né trasferire né permettere l'uso o l'accesso ai Sistemi a terzi. Gli Utenti autorizzati, l'Azienda e lo Sperimentatore Principale utilizzeranno i Sistemi esclusivamente per fini legali e conformi alla presente Convenzione. Gli Utenti autorizzati e l'Azienda non ospiteranno i Sistemi nei propri server o in quelli di terzi agenti per loro conto. L'Azienda e gli Utenti autorizzati non disassembleranno, decompileranno né sottoporranno a ingegnerizzazione inversa (reverse engineering) i Sistemi in qualsiasi modo. L'Azienda e gli Utenti autorizzati non copieranno, miglioreranno, modificheranno o creeranno lavori generati in base ai Sistemi, né divulgheranno i risultati delle valutazioni di riferimento riguardanti le prestazioni dei Sistemi a terzi senza il preventivo consenso scritto del titolare dei Sistemi. L'Azienda e gli Utenti autorizzati non trasferiranno, venderanno, rivenderanno, forniranno, distribuiranno o concederanno in sublicenza la Licenza a qualsiasi altra terza parte.</p> <p>La mancata osservanza di quanto sopra menzionato costituirà una violazione della presente Convenzione, che potrà avere quale conseguenza la cessazione immediata dell'accesso al Sistema da parte dell'Utente autorizzato o dell'Azienda.</p>	<p>Authorized Users shall neither transfer nor permit the use of or access to the Systems by any third party. Authorized Users, Hospital, and Investigator shall use the Systems only for lawful purposes and in accordance with this Agreement. Authorized Users and Hospital shall not self-host the Systems on its own servers or those of any third party on its behalf. Hospital and its Authorized Users shall not reverse engineer, disassemble or decompile the Systems in any manner. Hospital and its Authorized Users shall not copy, enhance, modify, or create derivative works based on the Systems or disclose the results of Systems performance benchmarks to any third party without the Systems owner's prior written consent. Hospital and Authorized Users shall not transfer, sell, resell, give, distribute or sublicense the License to any other party.</p> <p>Failure to comply with the foregoing shall constitute a breach of this Agreement, which may result in immediate termination of an Authorized User's or Hospital's access to the System</p>
--	--

Exhibit B: Budget	Allegato B: Budget
DEFINITIONS:	DEFINIZIONI
<p>“Evaluable Patient” – A Study patient who was screened and randomised into the IVRS/IWRS in accordance with the Protocol, received at least one dose of study medication and adhered with the procedures requested by the Protocol. This includes Study patients who are withdrawn by reason of adverse event or any other reason that is not the responsibility of Institution and/or Investigator or Study patients who withdraw due to death, during the Study. All investigations have been entered into the electronic case report form (“eCRF”) and all queries arising from Sponsor or Covance’s monitoring were clarified.</p>	<p>“Paziente valutabile”: un paziente dello Studio che è stato sottoposto allo screening e randomizzato nel sistema IVRS/IWRS in conformità al Protocollo, ha ricevuto almeno una dose del medicinale in studio e ha rispettato le procedure previste dal Protocollo. In questa definizione sono da ricomprendersi i pazienti partecipanti che, nel corso dello Studio, sono stati ritirati a causa di un evento avverso o per qualsiasi altro motivo che esula dalle responsabilità della Struttura e/o dello Sperimentatore o i pazienti partecipanti che hanno interrotto lo Studio per avvenuto decesso. Tutte le indagini sono state documentate nella scheda raccolta dati elettronica (“eCRF”) e tutte le richieste di chiarimento sollevate durante il monitoraggio del Promotore o di Covance sono state soddisfatte.</p>
<p>“Protocol Violator” – A Study patient who was entered into the Study but who failed to meet all of the inclusion criteria or who met one of the exclusion criteria or who is not studied according to the Protocol.</p>	<p>“Violatore del protocollo”: un paziente dello Studio ammesso allo Studio che non ha soddisfatto tutti i criteri di inclusione o che ha soddisfatto uno dei criteri di esclusione o che non è stato valutato in conformità al Protocollo.</p>
<p>“Screen Failures” – Screened study patients who, following the Protocol screening period, did not fulfil Protocol Eligibility criteria that allowed them to be randomised in the IVRS or patients who, following the Protocol screening period decided not to participate further in the study and withdrew their consent prior to being randomised in the IVRS/IWRS. A maximum of 2 screen failures will be paid.</p>	<p>“Screen failure”: i pazienti dello Studio sottoposti a screening che, dopo il periodo di screening del Protocollo, non hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità previsti dal Protocollo che ne avrebbero permesso la randomizzazione nel sistema IVRS oppure i pazienti che, dopo il periodo di screening del Protocollo, hanno deciso di non partecipare ulteriormente allo studio e revocato il proprio consenso prima di essere randomizzati nel sistema IVRS/IWRS. Verrà corrisposto un rimborso per un numero massimo di 2 screen failure.</p>
<p>1. Payment Per Visit</p>	<p>1. Remunerazione per visita</p>
<p>(a) In consideration of the performance of Institution and Investigator under this Agreement, Covance, upon receipt of funds from Sponsor, agrees to pay the remuneration which shall be calculated on the following</p>	<p>a) Previa ricezione dei fondi dal Promotore, Covance conviene di versare alla Struttura e allo Sperimentatore, in considerazione dei servizi prestati ai sensi della presente Convenzione, una remunerazione da</p>

basis (hereinafter referred to as "Remuneration"):	calcolarsi come in appresso specificato (di seguito definita "Remunerazione").
All fees payable for a completed visit type per Study patient and exclusive of VAT :	Tutti gli oneri esigibili per un tipo di visita completato per paziente dello Studio ed esclusivi di IVA:

Visit Number/Numero della visita	Total for visit/Total e per visita
Visit 0 Pre-Screening, week -4/Visita-0: Pre-screening, sett. -4	€ 333
Visit 1 Pre-Screening, week -2/Visita-1: Pre-screening, sett. -2	€ 1.224
Visit 2 Treatment, week 0/Visita 2: Fase di trattamento, sett. 0	€ 1.265
Visit 3 Treatment, week 4/Visita 3: Fase di trattamento, sett. 4	€ 768
Visit 4 Treatment, week 24/Visita 4: Fase di trattamento, sett. 24	€ 768
Visit 5 Treatment, week 26/Visita 5: Fase di trattamento, sett. 26	€ 839
Visit 6 Treatment, week 40/Visita 6: Fase di trattamento, sett. 40	€ 768
Visit 7 Treatment, week 52 / Early Termination Visit/Visita 7: Fase di trattamento, sett. 52/Visita di interruzione anticipata	€ 890
Visit 8 Follow-up, week 54/Visita 8: Follow-up, sett. 54	€ 48
Total per study PATIENT/Totale per PAZIENTE dello studio	€ 6.903
Unscheduled Visits*/Visite non programmate*	€ 80

*Unscheduled Visit is repeatable/La visita non programmata può essere ripetuta

(b) For each Evaluable Patient, payment will be made according to actual visits performed and the evaluable data produced and entered correctly in the eCRF.	(b) L'importo inerente ad ogni paziente valutabile verrà corrisposto sulla base delle visite effettivamente eseguite e dei dati valutabili raccolti e documentati correttamente nella eCRF.
(c) Institution and Investigator understand and agree that Remuneration and amounts mentioned above and in this Exhibit B covers	(c) La Struttura e lo Sperimentatore prendono atto ed accettano che la Remunerazione e gli importi menzionati qui

any and all fees to Institution and Investigator, including Pharmacy, Archive and Laboratory and any costs which are to be allocated by Institution or Investigator to Research Staff, if any and costs and expenses to be incurred by Institution or Investigator under this Agreement	sopra e nell'Allegato B coprono tutti gli oneri sostenuti dalla Struttura e dallo Sperimentatore, ivi compresi i costi della Farmacia, dell'Archivio e del Laboratorio e, ove esistenti, i costi che saranno allocati dalla Struttura o dallo Sperimentatore al Personale di ricerca, nonché i costi e le spese che saranno sostenuti dalla Struttura e dallo Sperimentatore ai sensi della presente Convenzione.
(d) It is understood and agreed that no Remuneration will be paid by Covance for any visits performed after screening in relation to any Study patient who does not conform to the Protocol's inclusion and exclusion criteria or in relation to whom serious deviations from the Protocol have been made.	(d) Resta inteso ed accettato che Covance non corrisponderà alcuna Remunerazione a fronte di visite effettuate dopo lo Screening riguardanti pazienti dello Studio che non soddisfino i criteri di inclusione ed esclusione del Protocollo o per i quali siano state effettuate gravi deviazioni dal Protocollo.
2. Protocol Violators	2. Violatori del protocollo
There will be no payment for Protocol Violators.	Non è previsto alcun compenso per i violatori del protocollo.
3. Screen Failures	3. Screen failure
For each Patient, to a maximum of 2 patients, who meets the criteria of Screen Failure above, a payment of € 800.00 will be made upon the correct entry of their Pre-screening and Screening data in the eCRF. Further screen failures must be discussed with Covance before payment is confirmed.	Per ciascun Paziente, fino a un massimo di 2 pazienti, che soddisfi i criteri di screen failure sopra menzionati, sarà corrisposto un importo di € 800,00 al momento dell'immissione corretta dei dati di Pre-screening e Screening nella eCRF. Ulteriori screen failure devono essere discussi con Covance prima della conferma del pagamento.
4. Pass Through Costs	4. Costi ripercuotibili
a. Ethics Committee Costs	a. Oneri del Comitato Etico
Ethics Committee costs will be paid upon Covance's receipt of an invoice from Institution and/or Investigator which shall be accompanied by respective receipts or any other accurate and appropriate evidenced documents.	L'importo degli oneri del Comitato Etico verrà corrisposto al ricevimento della fattura della Struttura e/o dello Sperimentatore da parte di Covance, con allegate le relative ricevute o qualsiasi altro documento giustificativo, accurato ed appropriato.
b. Rescue medication	b. Medicinale di emergenza
Salbutamol Ventolin® 100 mg (or equivalent formulation), where possible, will be purchased and/or supplied by the site, including but not limited to Institution local depot or Institution Pharmacy, solely for the purposes of the conduct of the Study. If applicable, invoices for	Salbutamolo Ventolin® 100 mg (o formulazione equivalente), laddove possibile, sarà acquistato e/o fornito dal centro, compreso a mero titolo esemplificativo ma non esaustivo il deposito locale della Struttura o la Farmacia della Struttura, esclusivamente per le finalità di

<p>Rescue Medication should be issued separately to any invoice for other fees. Investigator will maintain a record of dispensing and return of the rescue medication and at the end or termination of the Study, Investigator shall conduct and document a final drug inventory (used and unused). An explanation will be given for any discrepancies.</p>	<p>esecuzione dello Studio. Se pertinente, le fatture per il medicinale di emergenza devono essere emesse separatamente dalle fatture per altri oneri. Lo Sperimentatore manterrà un registro di dispensazione e restituzione del medicinale di emergenza e, alla conclusione dello Studio, provvederà ad eseguire e a documentare un inventario finale dei farmaci (utilizzati e inutilizzati). Eventuali discrepanze saranno accompagnate da una spiegazione.</p>
<p>5. Overheads, VAT and other taxes, costs & fixed amounts</p>	<p>5. Spese generali, IVA e altre imposte, costi e importi fissi</p>
<p>a. VAT, if applicable, shall be shown separately on invoice</p>	<p>a. L'importo dell'IVA, se imponibile, sarà indicato separatamente sulla fattura.</p>
<p>b. All other taxes, costs and fixed amounts are included in the above payments. Institution and Investigator are responsible for the payment of all taxes, and levies to the relevant authorities. All banking charges, including but not limited to transfer fees, resulting from incorrectly provided bank routing and other information, shall be paid by Institution/Investigator on demand of Covance. In such case, if incorrect or not up to date banking information is provided by the Payee(s), Covance shall be held blameless for any delays in payments.</p>	<p>b. Ogni altra imposta, costo ed importo fisso sono inclusi nelle sopra menzionate remunerazioni. La Struttura e lo Sperimentatore sono responsabili del pagamento di tutte le imposte e dazi alle autorità competenti. Gli oneri bancari, compresi a mero titolo esemplificativo ma non esaustivo le commissioni del bonifico derivanti dalla comunicazione di coordinate bancarie e altre informazioni errate, saranno a carico della Struttura/dello Sperimentatore dietro richiesta di Covance. In questo caso, qualora le coordinate bancarie errate o non aggiornate fossero state comunicate dal(i) Beneficiario(i), Covance non sarà tenuta responsabile di eventuali ritardi nei pagamenti.</p>
<p>c. All fees in this Exhibit B are inclusive of any overheads incurred by Institution and or Investigator, pharmacy fees, laboratory fees, patient travel costs or patient reimbursement payments.</p>	<p>c. Tutti gli oneri di cui all'Allegato B sono comprensivi delle spese generali sostenute dalla Struttura e/o dallo Sperimentatore, degli oneri della farmacia e del laboratorio, delle spese di viaggio dei pazienti o rimborsi al paziente.</p>
<p>6. Payment Terms</p>	<p>6. Condizioni di pagamento</p>
<p>a. Invoices for all Study related fees and costs shall be submitted at least quarterly. The fee for a given visit is payable if the visit is completely monitored and validated. All invoices shall be submitted to Covance within 2 months after database lock. Covance reserve</p>	<p>a. Le fatture per tutti i compensi e i costi correlati allo Studio saranno presentate almeno trimestralmente. La tariffa per una visita specifica è esigibile se detta visita è interamente monitorata e convalidata. Tutte le fatture dovranno essere inviate a Covance entro 2 mesi dal blocco del database. Covance</p>

the right not to pay an invoice which is submitted after this period.	si riserva il diritto di non saldare una fattura inviata dopo tale periodo.
b. Covance has the right to retain the cost of the last per patient visit or the cost of Early Termination visit on each due per subject fee until the database for the Study has been locked.	b. Covance ha il diritto di trattenere fino alla chiusura del database dello Studio il costo dell'ultima visita per paziente o il costo della visita di interruzione anticipata relativo a ciascun onorario per soggetto esigibile.
c. The final payment will be made when Investigator has:	c. Il pagamento dell'importo finale avrà luogo quando lo Sperimentatore avrà:
i. completed the Study;	i. completato lo Studio;
ii. satisfactorily accounted for all Study Drug;	ii. contabilizzato in modo soddisfacente tutto il farmaco in studio;
iii. completed eCRF for each Study patient in the Study; and	iii. compilato la eCRF per ciascun paziente partecipante allo Studio; e
iv. satisfactorily answered all of Covance inquiries regarding the Study.	iv. risposto in modo soddisfacente a tutte le richieste di chiarimento di Covance riguardanti lo Studio.
d. This project is sponsored by a client of Covance, as such it is agreed that all payments under this agreement will only be paid once appropriate funds are received by Covance. For the avoidance of doubt, Covance will use its reasonable endeavours to collect such monies as soon as reasonably possible.	d. Il presente progetto è promosso da un cliente di Covance, pertanto si conviene che tutte le remunerazioni previste dalla presente convenzione saranno versate solo previa ricezione di fondi adeguati da parte di Covance. Per evitare ogni ambiguità, Covance farà quanto in suo potere per ottenere detti fondi non appena sia ragionevolmente possibile.
e. If the Study is terminated prematurely for whatever reason, and Institution and/or Investigator has received payments totalling more than the actual Remuneration to be calculated in accordance with the formula provided in section 1(a) up to the point of termination of the Study, Institution and/or Investigator shall promptly reimburse such overpayments to Covance within thirty (30) days of effective date of termination of this Agreement.	e. Qualora lo Studio fosse interrotto prematuramente per qualsivoglia motivo e/o l'importo complessivo corrisposto alla Struttura e/o allo Sperimentatore fosse superiore alla Remunerazione effettiva, calcolata sulla base della formula riportata al paragrafo 1(a) fino al momento della conclusione dello Studio, la Struttura e/o lo Sperimentatore rimborseranno con sollecitudine a Covance le somme ricevute in eccesso entro trenta (30) giorni dalla data in cui la risoluzione della presente Convenzione prende effetto.
f. Covance upon receipt of funds from Sponsor shall pay the Remuneration specified above to Institution and/or Investigator by bank transfer to the following bank account within 45 days of its receipt of the invoice.	f. Previa ricezione dei fondi dal Promotore, Covance verserà alla Struttura e/o allo Sperimentatore la Remunerazione sopra specificata entro 45 giorni dal ricevimento della

	fattura, mediante bonifico bancario al seguente conto bancario.
--	---

Banking details/Coordinate bancarie:

Name of account holder/Titolare del conto:	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone
Bank name/Nome dell'istituto bancario:	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297
Sort code/CAB:	04600
Account code/IBAN Code/Codice conto/IBAN:	IT86P0100504600000000218030
SWIFT/SWIFT:	BNLIITRR
Reference text/Causale	8395370

<p>For any concerning the billing of clinical trials, please contact Mr. Di Lorenzo Massimiliano to the following telephone numbers +39 (0)91 6555524 – Fax +39 (0)91 6555550, email: max.uni@yahoo.it</p> <p>CRA will do pre-check of the invoice and then once confirmed that the items are correct, the invoices shall be made out to: referencing code: 8395370</p> <p>Covance Clinical Development SARL 37 Bis rue de Villiers, 92200 Neuilly sur Seine, Paris France</p> <p>Intracommunity VA: FR62393450770</p> <p>And sent by email to: CDSFinanceEuropeGrantCTMS@covance.com</p>	<p>Per ogni informazione relativa alla fatturazione degli studi clinici si prega contattare il Sig. Di Lorenzo Massimiliano ai seguenti numeri telefonici +39 091 6555524 – Fax +39 091 6555550, e-mail: max.uni@yahoo.it</p> <p>Il CRA farà un pre-check della fattura e una volta confermato che gli importi sono corretti le fatture dovranno essere inviate all'attenzione di: indicando il codice: 8395370</p> <p>Covance Clinical Development SARL 37 Bis rue de Villiers, 92200 Neuilly sur Seine, Parigi Francia</p> <p>P.IVA Intracomunitaria: FR62393450770</p> <p>E inviate via email a: CDSFinanceEuropeGrantCTMS@covance.com</p>
---	---