



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



Deliberazione n. 32

del. 22.01.2016

Oggetto: Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e la Società PHARM-OLAM INTERNATIONAL LTD per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra TR 701 FA e Linezolid nel trattamento della polmonite nosocomiale da Gram positivi in pazienti ventilati - prot. N. TR701-132 - emendamento 3 - 11 novembre 2014 - C.E. 2013-004154-22 da svolgersi presso l'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e sotto la responsabilità del Prof. A. Giarratano -

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

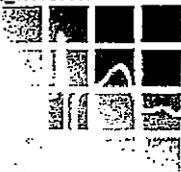
Il Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Direttore Generale
Dott. Renato Li Dommi

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

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

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



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



Delibera n. 32 del 22-01-2016

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 24 del 16.01.2014 e s.m.i. con la quale si è proceduto all'istituzione del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente "attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il parere favorevole rilasciato dal Comitato di Bioetica nella seduta del 14.10.2015 relativamente allo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra TR 701 FA e Linezolid nel trattamento della polmonite nosocomiale da Gram positivi in pazienti ventilati - prot. N. TR701-132 - emendamento 3 - 11 novembre 2014 - da svolgersi presso l'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e sotto la responsabilità del Prof. A. Giarratano

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 Anestesia e Rianimazione e la Società PHARM-OLAM INTERNATIONAL LTD per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra TR 701 FA e Linezolid nel trattamento della polmonite nosocomiale da Gram positivi in pazienti ventilati - prot. N. TR701-132 - emendamento 3 - 11 novembre 2014 - C.E. 2013-004154-22 da svolgersi presso l'U.O.C. di Anestesia e Rianimazione e sotto la responsabilità del Prof. A. Giarratano

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

- Acquisto attrezzature
- Borse di studio

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

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

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

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



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



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Direttore Generale
Dott. Renata Li Donni

Segretario Verbalizzante

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

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

**CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO
"PAOLO GIACCONE" E PHARM-OLAM INTERNATIONAL LTD CON SEDE LEGALE A
HOUSTON, USA CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA**

**TR701-132 : Studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra
TR-701 FA e Linezolid nel trattamento della polmonite nosocomiale da Gram-
positivi in pazienti ventilati.**

PRESSO A.O.U.Policlinico "P.Giaccone", Prof. Giarratano

Premesso

- Che con istanza in data __02/Ott/2015__ PHARM-OLAM INTERNATIONAL LTD, con sede legale ed uffici in 450 N. Sam Houston Parkway E, Suite 250, Houston, TX 77060 USA, CF. 76-0645522 per conto di CUBIST Pharmaceuticals LLC., una società interamente controllata indirettamente da Merck Sharp & Dohme Corp. con sede legale in Galloping Hill Road Kenilworth, NJ USA CF. 22-3192085 ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3" *Studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra TR-701 FA e Linezolid nel trattamento della polmonite nosocomiale da Gram-positivi in pazienti ventilati*", Prot. TR701-132 Emendamento 3 - 11 Novembre 2014, Codice Eudract 2013-004154-22 (di seguito la "Sperimentazione")

- Che il competente Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24/06/2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del __14/10/2015__ con verbale n. __09/2015__;

- Che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;



- L' Azienda deve effettuare e deve assicurarsi che lo Sperimentatore effettui la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell' A.O.U. Policlinico "P.Giaccone" nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

TRA

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

E

Pharm-Olam International Ltd con Sede Legale a Houston, USA per conto di CUBIST Pharmaceuticals LLC., una società interamente controllata indirettamente da Merck Sharp & Dohme Corp., con sede legale in Galloping Hill Road Kenilworth, NJ USA CF. 22-3192085 (di seguito per brevità "Promotore") con sede legale in 450 N. Sam Houston Parkway E, Suite 250, Houston, TX 77060 USA, C.F. n. 76-0645522, rappresentata dal Dr. Zev Munk, Chief Executive Officer della Società

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. Antonino Giarratano , in servizio presso la A.O.U. Policlinico "P.Giaccone" in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà Philippe Prokocimer, Global Medical Monitor 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 la U.O.C. Anestesia e Rianimazione con Terapia intensiva polivalente A.O.U.Policlinico "P.Giaccone" Palermo, da parte del personale del Promotore, o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

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

U.O.C. Anestesia e Rianimazione con Terapia intensiva polivalente A.O.U. Policlinico "P.Giaccone" Palermo, da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione. L'Azienda informerà tempestivamente il Promotore di qualunque audit regolatorio o ispezione e consentirà al Promotore di esser presente.

Art. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti

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

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 2 pazienti entro Dicembre 2017 (data stimata). Nel caso in cui lo Sperimentatore fosse nella condizione di arruolare pazienti addizionali verrà creato un addendum al contratto. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. 726 pazienti.

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

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

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

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

Art. 4 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.Lgvo 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, TR-701 FA Tedizolid fosfato per iniezione (IMP), Linezolid per iniezione IV, 600 mg (NIMP), sacche di fisiologica e placebo nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione) confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure. Il Promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della sperimentazione. Per l'esecuzione della sperimentazione il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le



schede raccolta dati 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 generali: il Promotore riconoscerà all'Amministrazione dell'Ospedale una quota per l'avviamento dello studio pari ad euro 1600,00 anziché corrispondere il 10% della somma totale stanziata per l'arruolamento dei pazienti

- A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF (Case Report Form) completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi indicati nell' Appendice 1, in base alle attività svolte (importi in euro). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 7900,00. Il Compenso sarà Iva esente in accordo con art 7 TER DPR 633/72

Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo. I pagamenti riportati nell' Appendice 1 includono tutte le procedure di protocollo, gestione dello studio, tempo dello staff, materiali di consumo e surplus richiesto dalla Istituzione.

Nessun altro pagamento verrà effettuato dal Promotore senza previo consenso scritto da parte del Promotore.

- Il Promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili come stabilito dal Promotore con il consenso scritto del Promotore a seguito di un



alterazione 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. 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 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo

CIN: P;

CAB: 04600;

ABI: 01005;

IBAN : IT86P0100504600000000218030

BIC SWIFT : BNLIITRR

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.

La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

4.3 L' Azienda assicura che le apparecchiature, gli strumenti e le attrezzature in uso presso la struttura possiedono una corretta calibrazione e manutenzione che possono essere mostrati su richiesta.

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

Ai sensi e a tutti gli effetti del D. Lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/07/08) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione. Lo Sperimentatore fornisce il proprio consenso a condividere tutti i dati personali necessari per la conduzione dello studio clinico al Promotore / CRO.

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

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



ART. 6 – Segretezza, - Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei

Risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore o dal suo rappresentante per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchesia, se non previo consenso scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello necessario all'esecuzione della Sperimentazione durante il periodo di validità della Convenzione e per dieci anni dopo la sua risoluzione o scadenza.

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, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore;
- Qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

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



Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della SPERIMENTAZIONE, in maniere tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 18 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.

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

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

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

Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione e



della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale o di chiedere la cancellazione di tutte le informazioni confidenziali a cui l'Azienda e lo Sperimentatore devono essere conformi.

La titolarità dei diritti sui dati e sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico.

Tutti i risultati, i dati, gli esiti, le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, o in relazione al prodotto sperimentale, se da parte dello Sperimentatore o di altro personale che supporta lo studio, da solo, congiuntamente o con altri, sono di proprietà esclusiva del Promotore. L'Azienda pertanto si impegna a rivelare prontamente ed a trasferire al Promotore/C.R.O. ogni risultato o invenzione derivante dalla Sperimentazione e a fare quanto di sua competenza, inclusa la redazione di documenti e certificati, per consentire al Promotore l'esercizio dei suoi diritti. L'Azienda dichiara altresì di non avere diritto ad alcuna royalty o altri compensi addizionali, oltre al compenso accluso al presente documento, in relazione all'esercizio dei diritti di utilizzo o sfruttamento da parte del Promotore dei risultati e/o invenzioni derivanti dalla Sperimentazione.

Art. 7 - Copertura Assicurativa

Si dà atto che il Promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura di danni che derivano direttamente dal prodotto sperimentale o dalle procedure richieste dal protocollo e non imputabili a sottostante condizione o malattia del paziente, e sostiene che possano essere attribuibili alla Azienda e allo Sperimentatore principale. Il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa QBE Syndicate 1886 at Lloyd' una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n ALXN1007-APS-201.

L' Azienda è responsabile per qualsiasi danno causato da negligenza, dolo o violazione della presente Convenzione da parte dell' Azienda, dello Sperimentatore o di qualsiasi altra persona coinvolta nella Sperimentazione .

Fatta eccezione per violazione della riservatezza o la proprietà intellettuale, sezioni nel presente documento, in nessun caso qualsiasi parte o il Promotore sarà responsabile per le altre parti per danni speciali, accidentali, indiretti o consequenziali dell' altra parte derivati da o in relazione al presente contratto, al protocollo, o farmaco in studio (se in contratto, torto, negligenza, responsabilità oggettiva, di legge o altro), anche se avvisati della possibilità di tali danni.

Art. 8 – Decorrenza del contratto

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

Art. 9 – Recesso – Interruzione anticipata

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

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

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

Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento se in conformità con i termini della Convenzione, ma non in caso di violazione da parte dell' Azienda o dello Sperimentatore.

Art. 10 – 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. 11 – Foro competente e normativa applicabile

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

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

Art. 12 – Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le parti si danno 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. 13 – 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. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione. Le Parti si impegnano reciprocamente ad adottare, nell'ambito delle loro rispettive autonomie, tutte le misure adeguate per evitare il compimento di crimini /reati descritti nel Decreto Legislativo n. 231/2001 e successive modifiche ed integrazioni, così come nella Legge US Foreign Corrupt Practices del 1977 e successive modifiche ("FCPA).

Art. 14

L' Azienda e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono che né l'Azienda, né lo Sperimentatore, né alcuna persona fisica, società, associazione, o associazione alle loro dipendenze per l'esecuzione della Sperimentazione devono essere (1) oggetto di indagine da parte della Food and Drug Administration (FDA) per azione di interdizione o (2) cancellati o radiati, ai sensi della Sezione 306 della Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 21 USC §335a o equivalente secondo analogo legge locale. Ai fini del presente accordo, il riferimento alla FDA

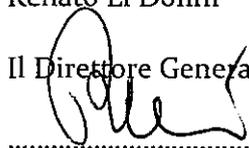


e relativi regolamenti è anch'esso considerato un riferimento per altre autorità governative o regolatorie che hanno giurisdizione sulla Sperimentazione o per qualsiasi altra legge e regolamento applicabili alla sperimentazione.

Letto, approvato e sottoscritto.

Renato Li Donni

Il Direttore Generale



.....Data: 22-01-16 Firma: _____

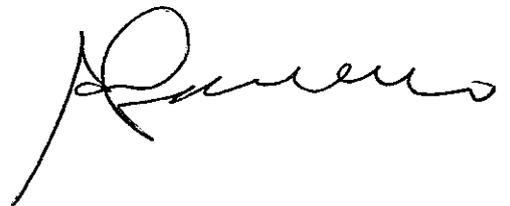
....., li

Per la C.R.O.Pharm-Olam International LTD, USA

Il legale rappresentante

ANNA FORMOSA

.....Data: _____ Firma: APume



APPENDICE 1
TR701-132 BUDGET DI STUDIO

I. IMPORTO FISSO DA PAGARE PER PAZIENTE

A. Pazienti arruolati

Il massimo importo fisso da pagare per paziente arruolato è 7900,00 EURO (include tutte le procedure di protocollo e gestione dello studio, materiali di consumo e surplus richiesto dalla Istituzione)

La percentuale dell'importo massimo fissato da pagare per un paziente che soddisfi i criteri di inclusione , sia randomizzato, e riceva il farmaco in studio ("paziente arruolato") si basa su quali specifiche Visite di studio sono state completate da tale paziente prima del ritiro di tale paziente o del completamento dello studio, determinato secondo la tabella di pagamento qui di seguito riportata.

B. Pazienti screen failure

Sono definiti come quei pazienti che firmano un consenso informato e vengono sottoposti a procedure di screening, ma non riescono a qualificarsi per la randomizzazione. L'importo fisso da pagare per i pazienti che non riescono a qualificarsi per la randomizzazione (" Pazienti Screen Failure ") è determinato in conformità alla sezione I.B. Il Promotore rimborserà un importo forfettario di 100 euro per ciascun Paziente screen failure.

C. Pazienti con batteriemia

Per tutti i pazienti con batteriemia, all'inizio del trattamento, come definito dal protocollo, Il Promotore rimborserà un importo forfettario di euro 765,00.

II COSTI DI AVVIAMENTO APPROVATI - UNA SOLA VOLTA



Totale dei costi di avviamento: euro 1600,00

III. SCHEDULA DI PAGAMENTO

A. Tutti i pagamenti per le prestazioni dello Studio devono essere conformi con il budget di studio enunciato nella presente Appendice 1 ("Budget di studio"), e sono condizionati dalla performance dello Studio in conformità con i termini del contratto. Tutti i pagamenti da effettuarsi nel budget di studio sono inclusivi dei costi relativi alle spese aggiuntive dello Sperimentatore, assistenza clinica ed amministrazione dello studio, come specificato nel protocollo per ogni paziente arruolato e screen failure. I pagamenti per eventuali costi di fuori dal budget dello studio devono essere approvati preventivamente per iscritto in ogni caso dal Promotore, la cui approvazione può essere negata ad esclusiva discrezione del Promotore. Se approvata, tali costi sono pagati sulla base dei costi sostenuti.

B. I pagamenti effettuati qui di seguito sono effettuati in accordo con le informazioni del beneficiario come riportate nel contratto articolo 4.

C. I pagamenti per ogni paziente arruolato saranno rimborsati in base alla tabella seguente (Nota: L'azione finale necessaria per ogni evento milestone da considerarsi rimborsabile è la trascrizione della visita milestone nella e-CRF):

TABELLA DEI PAGAMENTI

Evento Milestone	Pagamento (EUR) % del rimborso totale del paziente da rimborsare
Paziente Arruolato (paziente che soddisfa i criteri di inclusione, è randomizzato, e riceve il farmaco in studio)	€ 3160 (40%)
Paziente Arruolato che completa la terapia con il farmaco in studio (include la terminazione prematura a causa di un evento avverso o dati disponibili per endpoint primario di mortalità)	€ 1580 (20%)

Paziente Arruolato che completa la fase di Follow up Tardiva come da protocollo (sono disponibili dati per endpoint primario di mortalità)	€ 1580 (20%)
e-CRF completata e I campioni di laboratorio verificati dal Promotore o designato	€ 790 (10%)
Chiusura formale dello studio (tutti i problemi in sospeno relativi a e-CRF, queries o problemi di condotta dello studio sono risolti con soddisfazione del Promotore)	€ 790 (10%)

Su base trimestrale, a partire dal primo giorno lavorativo dopo la fine del trimestre, Pharm-Olam o un suo incaricato calcolerà l'importo dovuto per ogni Paziente Arruolato nel corso dei tre mesi precedenti, secondo la tabella di pagamento di cui sopra, mediante revisione dei dati inseriti in eCRFs, entro fine la fine del trimestre. Pharm-Olam invierà per e-mail un copia della fattura trimestrale generata al centro per la richiesta di pagamento entro il 15 del mese successivo. L'Investigatore esaminerà la fattura per confermare che i pagamenti da effettuare sono in accordo con le attività svolte nel corso del trimestre precedente. Se ci sono delle discrepanze tra gli importi fatturati e le attività completate, lo sperimentatore le notificherà a Pharm-Olam entro 5 giorni dal ricevimento. Non avere alcun feedback entro 5 giorni viene considerata una conferma dell'importo della fattura. Il pagamento della fattura seguirà entro 45 giorni dalla fine del trimestre.

I pagamenti milestone che richiedono la verifica che i campioni di laboratorio siano stati ricevuti presso il laboratorio e la conferma che tutte le queries in sospeno siano risolte, verranno processati per pagamento nel successivo ciclo di pagamento.

A. Gli importi fissi da pagare per pazienti screen failure come determinato ai sensi della sezione I.B del Budget di Studio saranno versati dopo la formale chiusura dello studio presso il Centro, e in seguito al ricevimento da parte di Pharm-Olam degli screening logs completati trascritti in conformità con le specifiche di Pharm-Olam per tutti i pazienti Screen Failure.

B. Nessun pagamento sarà dovuto o fatto per pazienti arruolati in violazione dei criteri di inclusione/esclusione del Protocollo, senza che sia stata ottenuta dal Promotore la precedente autorizzazione scritta per l'arruolamento di tali pazienti.

Pharm-Olam e/o il Promotore si riserva il diritto di inviare un revisore, a spese del Promotore o Pharm-Olam, per verificare tutte le spese fatturate dallo Sperimentatore.

IV. FATTURE ORIGINALI

I pagamenti Per-paziente sono a carico di Pharm-Olam utilizzando i dati nella e-CRF. Le fatture originali relative allo studio per le altre spese devono essere presentate a Pharm-Olam per il rimborso al seguente indirizzo:

Pharm-Olam International LTD
450 N. Sam Houston Parkway, Suite 250
Houston, TX 77060, USA
sharon.fairchild@pharm-olam.com

Tutti i contributi clinici e relativi altri pagamenti per lo studio sono emessi a favore della parte designata come beneficiario in fattura ed effettuati all'Azienda

La sottoscritta Azienda certifica che le informazioni relative al pagamento fornite nel contratto sono complete e accurate.



.....

Firma



		[CHECK THE COLUMN NEXT TO THE APPLICABLE PROTOCOL NUMBER]
PROTOCOL NUMBER(S)	TR701-132	<input checked="" type="checkbox"/>
	CXA-NP-11-04	<input type="checkbox"/>
	TR701-132 AND CXA-NP-11-04	<input type="checkbox"/>
SITE NUMBER(S) <small>[LIST EACH SITE NUMBER IF WORKING ON BOTH STUDIES]</small>	TR701-132: 551	CXA-NP-11-04: NA
PRINCIPAL INVESTIGATOR	PROF. ANTONINO GIARRATANO	
SITE REPRESENTATIVE	DR RENATO LI DONNI	
SITE REPRESENTATIVE TITLE	DR	
COUNTRY	ITALY	

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

THIS FORM IS INTENDED TO COLLECT CONFLICT OF INTEREST INFORMATION FOR MERCK & CO., INC. AND ITS AFFILIATES (MERCK) STUDIES. THIS FORM IS TO BE COMPLETED AND SIGNED BY THE SITE REPRESENTATIVE INDICATED ABOVE, OR MAY BE COMPLETED BY PHARM-OLAM INTERNATIONAL/MB QUEST PERSONNEL IN CONJUNCTION WITH THE SITE REPRESENTATIVE.

1. Please indicate by marking YES or NO if you are currently acting as an agent, employee, consultant, advisor, board member, or other representative, of any persons, companies, organizations, institutions, agencies or government entities (collectively "Institutions") and such relationship overlaps or conflicts in any way with your services to Merck. (For example, serving on a hospital formulary board or a regulatory advisory board that makes decisions regarding Merck or its products; or serving in a role specific to a national health system or setting official pricing of Merck products).

YES NO

If YES, include the name, location, the nature of the Institutions' businesses and the extent and nature of your relationship to each.

NAME	LOCATION	NATURE OF BUSINESS	RELATIONSHIP

If YES, please describe in detail how they overlap or conflict. If they overlap or conflict, how do you propose separating services provided to Merck from your responsibilities to such Institutions? Please also indicate any conflict of interest,

disclosure, recusal or other similar rules of the named Institution(s) that would apply in the case of the proposed services for Merck.

SERVICES OVERLAP/CONFLICT	PLANNED SEPARATION OF SERVICES FROM RESPONSIBILITIES	RULES OF INSTITUTION

2. Please indicate by marking YES or NO if you have any other obligations that may interfere with the performance of your responsibilities as an advisor, consultant or other Service Provider to Merck? For example, do you have any obligations to such Institutions, either by policy or practice, which may limit your ability to serve as an advisor, consultant or Service Provider to Merck?

YES NO

If YES, please describe in detail how your obligations limit your ability to serve.

3. Due to confidentiality agreements with other legal entities, I cannot disclose the details of answers to questions one and two, or have provided information with details blinded.

If questions one and two were answered NO, please skip questions four through eight and complete the form by way of dated signature.

If question one or two was answered YES, please also answer the next five questions before signing and dating the form. Attach additional pages if necessary.

4. I hold a government position or have a role in an organization that makes decisions regarding Merck or its products. YES NO

If YES, describe the government position or organization role with which you are affiliated, your title and dates of service.

POSITION OR ROLE	TITLE	SERVICE DATES

--	--	--

5. I hold a government position or have a role in an organization that regulates, operates or finances health systems in my country. YES NO

If YES, describe the government position or organization role with which you are affiliated, your title and dates of service.

POSITION OR ROLE	TITLE	SERVICE DATES

6. I have a business relationship with a government official who would be in a position to influence the purchase of Merck products or otherwise provide a commercial advantage to my own company or to Merck. YES NO

If YES, identify the government official by name, describe the relevant government entity (agency, branch, committee, etc.), the government official's title and the nature of the relationship with the individual (joint owners, etc.).

NAME OF OFFICIAL	TITLE OF OFFICIAL	GOVERNMENT ENTITY	RELATIONSHIP

7. I have a family relationship either by blood or marriage with a government official, political party official, or candidate for public office. YES NO

If YES, describe the government entity (agency, branch, committee, etc) with which the family member is affiliated as well as the family member's title and dates of service; in the case of political party officials, indicate the dates of service of the family member; and, in the case of candidates for public office, indicate the office the family member was seeking and the date of his or her candidacy.

GOVERNMENT ENTITY	TITLE OF OFFICIAL	DATES OF SERVICE	GOVERNMENT OFFICE	DATE OF CANDIDACY

8. I have been involved during the past 10 years in legal proceedings involving allegations of fraud, bribery, corruption, or a criminal proceeding/investigation of any kind. YES NO

If YES, please provide details (e.g., date of claim(s), type and amount of claims, result of the investigation or proceeding) on a separate page. **DO NOT PROVIDE THE NAME OF THE INDIVIDUALS INVOLVED, IF ANY.**

I hereby attest to the accuracy of the above statements.



SIGNATURE
SITE REPRESENTATIVE

22-01-2016

DATE
DD/MM/YYYY

OR

I, _____, hereby attest that I received the above (Print Name)	
information from _____ (Site Representative)	on _____ (Date)
_____ SIGNATURE PHARM-OLAM/MB QUEST REPRESENTATIVE	_____ DATE DD/MM/YYYY