

REGIONE SICILIANA
Azienda Ospedaliera
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
GARIBALDI
Catania

VERBALE DI DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO n. 134

Oggetto: Convenzione con United Therapeutics Corporation per l'avvio di una Sperimentazione clinica Protocollo n. DIV-SCLC-301 da condursi presso l'UOC. di Oncologia Medica, sotto la diretta responsabilità del dott. Roberto Bordonaro.

SETTORE AFFARI GENERALI SVILUPPO ORGANIZZATIVO e RISORSE UMANE

Bilancio

Sub aggregato di spesa

C.E.

Reg.to al n.

Si attesta che la disponibilità del fondo del sopra riportato sub-aggregato è sufficiente a coprire la spesa prevista dal presente atto.

Per l'Ufficio Riscontro.....

Il Responsabile del Settore

SETTORE ECONOMICO FINANZIARIO e PATRIMONIALE

Visto:

Si conferma la suindicata disponibilità rilevata dal Settore e si iscrive nelle pertinenti utilizzazioni del budget

Li

L' addetto alla verifica della compatibilità economica

Lista di liquidazione n°

Il Dirigente Responsabile del Settore Economico Finanziario e Patrimoniale
(Dott. Gianluca Roccella)

Settore Affari Generali Sviluppo Organizzativo e Risorse Umane

Il Responsabile dell'istruttoria

Il Responsabile del procedimento

Il Dirigente Responsabile del Settore

(Dott. ssa Gaetana Bonanno)

Seduta del giorno 02 FEB. 2018

*Nei locali della sede legale dell'Azienda
Piazza S. Maria di Gesù, 5 Catania*

IL COMMISSARIO

Dott. Giorgio Giulio Santonocito

Nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana N° 390/serv.1/S.G. del 01Agosto 2017, giusta art.3, comma 2, L.R. N° 4 del 1 marzo 2017

Con la presenza del:

Direttore Amministrativo
Dott. Giovanni Annino

e del

Direttore Sanitario
Dott.ssa Anna Rita Mattaliano

Con l'assistenza, quale Segretario

del Dott. Francesco Giovanni Marangia

ha adottato la seguente deliberazione

Premesso :

che con istanza del 09/06/2017 Pivotal SL, per conto del Promotore United Therapeutics Corporation, ha chiesto l'autorizzazione alla conduzione, presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima, sotto la diretta responsabilità del dott. Roberto Bordonaro, della sperimentazione clinica dal titolo "Studio di fase II/III, randomizzato, in aperto, in due parti, su dinutuximab e irinotecan rispetto a irinotecan per il trattamento di seconda linea di soggetti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante o refrattario" .
Protocollo n. DIV-SCLC-301 Codice EudraCT 2017-000758-20;

che il Comitato Etico Catania2, nella seduta del 12/09/2017, verbale n.39/2017/CECT2, ai sensi della normativa vigente in materia, sentiti il relatore e gli esperti di pertinenza ha espresso PARERE FAVOREVOLE alla conduzione dello studio in argomento richiedendo, comunque l'adeguamento di alcuni documenti ;

che il Comitato Etico, nella seduta del 12/12/2017 ha preso atto ed approvato le modifiche apportate ai documenti inoltrati dal Promotore, così come richiesto nel parere espresso in data 12/09/2017;

che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'A.R.N.A.S. Garibaldi 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;

Vista la convenzione trasmessa da Pivotal SL per conto del Promotore United Therapeutics Corporation dal quale si evince quanto segue:

si tratta di una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo 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 5 pazienti entro 23 agosto 2018 (data stimata), la fine è prevista per il 31/12/2019;

il Promotore si impegna:

- a fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 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 Topotecan, Irinotecan and Dinutuximab 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;
- a versare all'Azienda per l'esecuzione della Sperimentazione in oggetto la somma di Euro 19,946,20+ IVA per ciascun paziente valutabile che completi la Sperimentazione come da Protocollo;
Il dettaglio dei compensi delle singole prestazioni è riportato nell'Allegato 1 alla Convenzione;
- Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo verranno effettuati centralmente e non graveranno in alcun modo sull'Azienda Ospedaliera o sul Servizio Sanitario Nazionale;
- a riconoscere all'Azienda un contributo forfetario per spese generali aziendali e attività amministrativa, giusta Regolamento organizzativo approvato con delibera n.1140 del 28/12/2012 che verserà, mediante bonifico bancario, al perfezionamento dell'accordo (art. 4 lettera b);

Atteso che per quanto concerne la parte economica, si farà riferimento al Regolamento aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi afferenti al Dipartimento Oncologico adottato con deliberazione del Direttore Generale N°252 del 13/05/2015;

Ritenuto che la ripartizione delle quote economiche versate avverrà secondo quanto dettagliatamente stabilito all'art.10 del succitato Regolamento;

Ritenuto, in conseguenza, potersi autorizzare l'esecuzione dello studio descritto in premessa e procedere alla stipula della convenzione elaborata in aderenza allo schema tipo adottato con D.A. n.01360 del 16/07/2013 ed allegata al presente atto per costituirne parte integrale e sostanziale;

Valutata la legittimità nonché la correttezza formale e sostanziale da parte del Responsabile del Settore Affari Generali, Sviluppo Organizzativo e Risorse Umane;

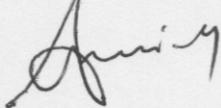
Sentito il parere del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

DELIBERA

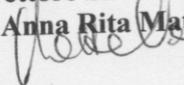
Per i motivi esposti in premessa che qui si intendono ripetuti e trascritti:

- Autorizzare la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo "Studio di fase II/III, randomizzato, in aperto, in due parti, su dinutuximab e irinotecan rispetto a irinotecan per il trattamento di seconda linea di soggetti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante o refrattario". Protocollo n. DIV-SCLC-301 Codice EudraCT 2017-000758-20, presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima, sotto la diretta responsabilità del dott. Roberto Bordonaro, prendendo atto del parere favorevole espresso in data 12/09/2017 dal Comitato Etico Catania² e della successiva presa d'atto e approvazione, espressa nella seduta del 12/12/2017, dei documenti inoltrati dal Promotore così come richiesto nel parere espresso in data 12/09/2017;
- Autorizzare la stipula della relativa convenzione con United Therapeutics Corporation secondo il testo allegato al presente atto quale parte integrante e procedere alla sottoscrizione degli esemplari originali.
- Provvedere, al pagamento dei compensi agli aventi diritto allorché saranno introitate le somme convenute a tale titolo e previa dichiarazione con la quale lo Sperimentatore attesti, fra l'altro, che l'attività di cui trattasi non ha comportato costi aggiuntivi a carico dell'Azienda ripartendo le quote secondo le modalità di cui all'art.10 del Regolamento aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi afferenti al Dipartimento Oncologico adottato con deliberazione del Direttore Generale N°252 del 13/05/2015.
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta al Promotore, allo Sperimentatore, alla Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima, al Settore Economico Finanziario e Patrimoniale per l'emissione delle fatture ed al Presidente del Comitato Etico.
- Munire la presente della clausola di immediata esecutività, state i termini di definizione delle procedure ai sensi del D.A. 16 luglio 2013.

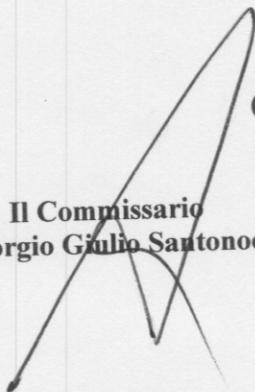
Il Direttore Amministrativo
(Dott. Giovanni Annino)



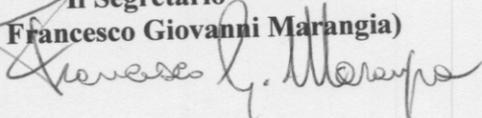
Il Direttore Sanitario
(Dott.ssa Anna Rita Mattalio)



Il Commissario
(Dott. Giorgio Giulio Santonocito)



Il Segretario
(Dott. Francesco Giovanni Marangia)



Copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'albo dell'Azienda, dal giorno _____
al giorno _____

L'addetto alla pubblicazione

Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo della Azienda dal

al _____, ai sensi dell'art. 65 L.R. n. 25/93, così come sostituito dall'art. 53 L.R. n.
30/93,

e contro la stessa non è stata prodotta opposizione.

Catania, _____

Il Direttore Amministrativo

Inviata all'Assessorato Regionale alla Sanità il _____ prot. n. _____

Notificata al Collegio Sindacale il _____ prot. n. _____

La presente deliberazione è esecutiva:

immediatamente

perché sono decorsi 10 giorni dalla data della pubblicazione

a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:

A) Nota approvazione prot. n. _____ del _____

OVVERO

B) Per decorrenza del termine

Il Funzionario Responsabile

CONVENZIONE TRA	AGREEMENT BETWEEN
L'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi	L'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi
E	AND
La Società United Therapeutics Corporation, concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sperimentazione clinica EudraCT numero 2017-000758-20 dal titolo "Studio di fase II/III, randomizzato, in aperto, in due parti, su dinutuximab e irinotecan rispetto a irinotecan per il trattamento di seconda linea di soggetti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante o refrattario" PRESSO il P.O. Garibaldi Nesima	The company United Therapeutics Corporation, concerning the conditions and methods for the execution of the clinical trial EudraCT number 2017-000758-20, entitled "A Two-Part, Open-Label, Randomized, Phase II/III Study of Dinutuximab and Irinotecan versus Irinotecan for Second Line Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer" to be held at P.O. Nesima
Premesso:	WHEREAS
<ul style="list-style-type: none"> - che con istanza in data 9 giugno 2017 la Società United Therapeutics Corporation, con sede legale in 55 T W Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA, C.Fe. P.I 52-1984749. ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase II/III "Studio di fase II/III, randomizzato, in aperto, in due parti, su dinutuximab e irinotecan rispetto a irinotecan per il trattamento di seconda linea di soggetti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante o refrattario." Protocollo n. DIV-SCLC-301 Codice EudraCT 2017-000758-20 (di seguito la "Sperimentazione"); 	<ul style="list-style-type: none"> - on 9th June 2017 the company United Therapeutics Corporation. with registered headquarters in 55 T W Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA, tax code and VAT code: 52-1984749, applied for authorisation to carry out the clinical trial phase II/III, entitled "A Two-Part, Open-Label, Randomized, Phase II/III Study of Dinutuximab and Irinotecan versus Irinotecan for Second Line Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer.". Protocol N. DIV-SCLC-301, EudraCT 2017-000758-20 (hereinafter, the Trial);
<ul style="list-style-type: none"> - che il competente Comitato Etico CATANIA 2 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 12 settembre 2017 con verbale n° 39/2017/CECT2; 	<ul style="list-style-type: none"> - the Ethics Committee CATANIA 2 expressed a favourable opinion on the issue of authorisation, in accordance with D. Lgs. N. 211, 24.06.2003 and other current legislation on the matter, during the sitting on 12nd September 2017, with ruling N. 39/2017/CECT2;
<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; 	<ul style="list-style-type: none"> - the clinical trial can only start if the competent authorities have not expressed, within the statutory deadline, justified objections;
<ul style="list-style-type: none"> - che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi potrà essere 	<ul style="list-style-type: none"> - the clinical trial on the patients at all the patients at Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi shall be carried out respecting

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.	the dignity of the patients and their fundamental rights, in accordance with the Helsinki Treaty and subsequent amendments to the norms of Good Clinical Practice (GCP) issued by the European Union and ratified by the Italian government, and in accordance with the guidelines issued by these bodies, enacting the Convention of the Council of Europe for the protection of human rights in the application of biology and medicine, Oviedo, April 4 th 1997 and, finally, in accordance with the Italian codes of medical deontology and Regulations on the matter in force.
TRA	BETWEEN
L'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi (di seguito per brevità "Azienda") con sede in Catania Piazza Santa Maria di Gesù, 5 C.F./P.I. 04721270876, nella persona del Commissario Dott. Giorgio Giulio Santonocito	The Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi (hereinafter, the Hospital) with registered headquarters in Catania Piazza Santa Maria di Gesù tax code/VAT code: 04721270876, represented by the Commissario, Dott. Giorgio Giulio Santonocito
E	AND
La Società United Therapeutics Corporation (di seguito per brevità "Promotore") con sede legale in 55 T W Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA P.I. e C.F. n. 52-1984749 in persona del Legale Rappresentante/Procuratore Dr. Gil Golden	The Company United Therapeutics Corporation (hereinafter, the Promoter) with registered headquarters in 55 T W Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA, tax code/VAT code 52-1984749, represented by Dr Gil Golden
di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"	Hereinafter, jointly and singly the Party / the Parties
SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE	IT IS HEREBY AGREED AND STIPULATED AS FOLLOWS
ART. 1 - <u>Premesse</u>	Art. 1 - Recitals
Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.	The recitals and the attachments constitute an integral and substantive part of this contract.
ART. 2 - Referenti della sperimentazione	Art. 2 Contact persons for the Trial
L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof./Dott Roberto Bordonaro, in servizio presso il P.O. Nesima in	The Hospital nominates as the head of the aforementioned Trial, following formal acceptance, Prof./Dr Roberto Bordonaro, who is employed at P.O. Nesima, as Principal Investigator.

<p>qualità di Sperimentatore Principale. Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà il Dr. Gary Acton 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.</p>	<p>The scientific and technical contact for the Trial, acting on behalf of the Promoter shall be Dr Gary Acton who may nominate a head of project and keep contact with the medical personnel charged with planning and carrying out the Trial, in accordance with the aforementioned legislation.</p>
<p>L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica del P.O. Nesima 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'UOC di Oncologia Medica del P.O. Nesima da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p>The Hospital accepts visits for the purpose of monitoring the Trial that will be carried out at the Medical Oncology Department in the Hospital Nesima by the personnel of the Promoter, or by third parties instructed by the Promoter, for the purpose of verifying that the Trial is being carried out correctly. The Hospital also accepts any audit that may be carried out at the Oncology Department in the Hospital Nesima by the personnel of the Promoter, or by third parties instructed by the Promoter, for the purpose of verifying that the Trial is being carried out correctly.</p>
<p>ART. 3 – Inizio Sperimentazione e numero pazienti</p>	<p>Art. 3 – Start date and number of patients</p>
<p>La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p>	<p>The Trial shall start once the necessary authorisations have been acquired, in accordance with current legislation and internal regulations.</p>
<p>Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 5 pazienti entro il 23 agosto 2018 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti (<i>in Italia / nel mondo</i>), sarà di n. 470 pazienti.</p>	<p>Approximately 5 patients will be enrolled at the Hospital by 23rd August.2018 (estimated date). The overall maximum number of patients, including all the participating centres (in Italy and worldwide) will be 470 patients.</p>
<p>Essendo una Sperimentazione multi-centrica 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 per iscritto 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.</p>	<p>Since this is a multi-centre trial with competitive enrolment, the number of patients per centre may vary, according to the capacity for enrolment of each of them. The Parties take formal note that any increase in the number of patients to be enrolled at the Trial Centre of the Hospital must be previously agreed between the Principal Investigator and the Promoter. The Principal Investigator is responsible for informing the Ethics Committee of the increase. It is understood that any increase in the case mix, previously agreed by the Promoter and the Principal Investigator and notified to the Ethics Committee, shall not require the stipulation of a contract in addition to the present contract; the economic conditions agreed for each patient in this document, shall apply to any and all additional patients.</p>

<p>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.</p> <p>Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, fuori dai termini del Protocollo, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento</p>	<p>The Promoter shall promptly inform the Principal Investigator, in writing, of the date of closure of enrolments, whether due to the enrolment of the number of patients required at international level, or due to the deadline for enrolments. The Principal Investigator shall be required to carry out the Trial only on the patients enrolled by the date of the aforementioned written communication.</p> <p>The Promoter shall not be held responsible for, and shall not make any payment in respect of the patients enrolled by the Principal Investigator at his/her discretion outside the terms of the Protocol, or at a date later than the deadline set for termination of enrolment.</p>
<p>ART. 4 – Obbligazioni delle parti</p>	<p>Art. 4 – Obligations of the Parties</p>
<p>4.1 Il Promotore si impegna:</p>	<p>4.1 The Promoter agrees to:</p>
<p>a) a fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 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 Topotecan, Irinotecan and Dinutuximab 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.</p> <p>L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure.</p> <p>Il Promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente</p>	<p>a) supply on their own responsibility and at their own expense, to the Hospital, through the Hospital Pharmacy (in accordance with Article 20, paragraph 2, D. Lgs. 211/03 and subsequent amendments) the experimental products (IMP and PeIMP as foreseen by the protocol and in accordance with DM December 21st 2007, that is Topotecan, Irinotecan and Dinutuximab in the quantities and according to the methods required by the Trial. All the medicinal products destined for the Trial, must be accompanied by a waybill showing the description of the products, the quantity, the batch, the expiry date, the reference to the clinical trial, the Institution for which they are destined, the name of the Principal Investigator and the title of the Trial. The Hospital Pharmacy shall ensure the appropriate storage of the products to be trialled, adopting all the necessary measures until the products are delivered to the Principal Investigator, who shall result as the holder once the products have been delivered. The holder shall keep an updated register of incoming and outgoing medical products.</p> <p>The Hospital shall use the experimental products supplied by the Promoter only and exclusively for the purposes of the Trial. The Hospital Pharmacy shall ensure that the products for the Trial are stored in suitable conditions, taking all necessary measures.</p> <p>The Promoter will also withdraw any unused, partially used or expired investigational drug of the the Trial.</p> <p>For the execution of the Trial, the Promoter agrees</p>

<p>usato o scaduto durante lo svolgimento della Sperimentazione.</p> <p>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.</p>	<p>to provide free of charge the forms for gathering data (if in printed format) and any other materials that may be foreseen by the Trial, or which may be necessary for the same.</p>
<p>b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oneri fissi per costi del Comitato Etico per la sottomissione dello studio: secondo quanto stabilito con D.A. n. 30 del 17 gennaio 2014 - GURS n. 5 del 31 gennaio 2014. • Quota fissa forfettaria pari ad € 1000,00 + IVA per spese generali aziendali e attività amministrative. <p>Eventuali emendamenti saranno fatturati in base alla tariffa vigente al momento della loro sottomissione.</p>	<p>b) Fees for the Hospital as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fixed fees for the Ethics Committee for the submission of the study, in accordance with D. A. N. 30, January 17th 2014 – GURS N. 5, January 31st 2014; • fixed forfeit fee of € 1,000.00 + VAT for the Hospital general expenses and administrative activities. <p>All amendments shall be invoiced according to the table of fees in force at the time of submission.</p>
<p>Per l'esecuzione della Sperimentazione in oggetto il Promotore si impegna a versare all'Azienda la somma di Euro 19,946,20 + IVA per ciascun paziente valutabile che completi la Sperimentazione come da Protocollo.</p> <p>Per eventuali pazienti arruolati ed usciti dalla Sperimentazione prima della conclusione della stessa, verrà erogato un compenso proporzionale al numero di visite effettivamente eseguite e documentate.</p> <p>Si faccia riferimento all'allegato 1 per il dettaglio dei costi e del budget.</p>	<p>For the execution of the Trial, the Promoter agrees to pay the Hospital the sum of € 19,946.20 + VAT for each acceptable patient who completes the Trial as per the Protocol.</p> <p>For any patients enrolled who leave the Trial before it is concluded, the fee shall be paid in proportion to the number of examinations carried out and documented.</p> <p>Please refer to the Attachment 1 for detailed information about costs and budget.</p>
<p><i>Oppure solo per quanto concerne gli esami di laboratorio</i></p>	<p><i>Or, only relating to laboratory tests</i></p>
<p>Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo verranno effettuati centralmente e non graveranno in alcun modo sull'Azienda Ospedaliera.</p>	<p>All the laboratory tests required by the Protocol shall be carried out centrally and shall not in any way be the responsibility of the Hospital.</p>
<p>Il Promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di</p>	<p>The Promoter shall also reimburse the Hospital for all additional costs resulting from medical and/or diagnostic activities not foreseen by the Protocol, or by subsequent amendments to the same, and not covered by the sums listed above; providing these activities are necessary due to an alteration in the</p>

<p>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).</p>	<p>clinical situation of the patient, caused by the Trial. The payment shall be made only if these activities and the relative costs, as per the Hospital table of charges, have been promptly communicated to the Promoter, with justification and documentation (without prejudice to the anonymity of the patient).</p>
<p>Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.</p>	<p>There shall be no other fees, except for the fixed costs of the Ethics Committee, for infringement of the criteria of inclusion and, in any case, for the incorrect or incomplete observance of the Protocol.</p>
<p>Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi:</p> <p>Indirizzo di posta elettronica Sitepayments@pivotal.es oppure per posta a : PIVOTAL SL Calle Gobelas 19 (28023) Madrid – Spagna.</p>	<p>The sums per examination/patient set out in this article, shall be paid to the Hospital on presentation by the same of an invoice, in accordance with the summary presented to the Promoter, to be sent to the following addresses:</p> <p>Email address Sitepayments@pivotal.es or by mail to the following address: PIVOTAL SL Calle Gobelas 19 (28023) Madrid – Spain.</p>
<p>I dettagli che devono figurare sulle fatture emesse sono:</p> <p>Nome della Società: United Therapeutics Corporation Numero di partita IVA: 52-1984749 Indirizzo: 55 TW Alexander Dr, P.O. Box 14186, Research Triangle Park,NC 27709, USA</p>	<p>The details that must appear on the invoices issued are:</p> <p>Company name: United Therapeutics Corporation VAT Number: 52-1984749 Address: 55 TW Alexander Dr, P.O. Box 14186, Research Triangle Park,NC 27709, USA</p>
<p>Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni fine mese data fattura, mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti :</p> <p>Banca Nazionale del Lavoro - Catania – C.so Sicilia n° 30 - 95131 Catania INTESTATO: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione “Garibaldi” Piazza S. Maria di Gesù n. 5 – 95124 - CATANIA C.F./ P.IVA: 04721270876 IBAN: IT 60C010051690000000218900 CODICE SWIFT: BNLIITRRCTX</p>	<p>The Promoter shall pay the invoice issued by the Hospital within sixty (60) days end of month, by bank draft to the following references:</p> <p>Banca Nazionale del Lavoro - Catania – C.so Sicilia n° 30 - 95131 Catania To: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione “Garibaldi” Piazza S. Maria di Gesù n. 5 – 95124 - CATANIA C.F./ P.IVA: 04721270876 IBAN: IT 60C010051690000000218900 CODICE SWIFT: BNLIITRRCTX</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</p>	<p>4.2 The Hospital and the Principal Investigator agree to observe all the instructions, the directives and the recommendations set out in the opinion of</p>

<p>Comitato Etico. Lo Sperimentatore inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi e reazioni avverse serie in accordo al D.Lgs 211/2003, art. 16 e 17. La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.</p>	<p>the Ethics Committee. The Principal Investigator shall be required to inform them also of any adverse events during the Trial, or serious side effects directly and immediately relating to the administration to the medical products on trial, in accordance with D. Lgs 211/2003, Articles 16 and 17. The documentation relating to the Trial which remains in the possession of the Hospital, must be conserved for the period foreseen by current legislation. The Promoter shall inform the Hospital of the period for which the documentation must be held.</p>
<p>ART. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</p>	<p>Art. 5 – Responsibility for processing of the personal data of the patients</p>
<p>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 24/7/2008) l’Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all’effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione. Responsabile del trattamento dei dati dei quali l’Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art. 2. Il Responsabile della Sperimentazione, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente 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.</p>	<p>In accordance with and pursuant to D. Lgs. 196/2003 (Italian code on the confidentiality of personal data) and Del. 52 del 24/7/08 (ruling of the privacy protection authorities) the Hospital and the Promoter are, each for their own area of competence, independent holders of the data relating to the Trial, as set out in this contract, and responsible for the data processing. The person responsible for the processing of the data held by the Hospital is the Principal Investigator, or the Investigator, as at Article 2 of this contract. Before starting the Trial, the Principal Investigator shall acquire from the patient the necessary informed consent form, compiled in writing and signed, and in accordance with and pursuant to D. Lgs. 196/2003, the Hospital shall be responsible for conserving this document.</p>
<p>La CRO Pivotal SL è stata nominata dal Promotore responsabile del trattamento (“Responsabile”) per lo svolgimento di tutte le attività di trattamento dei dati relativi allo svolgimento dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello Studio e comunicazione di dati in ottemperanza alla normativa applicabile, comprese le comunicazioni alle competenti autorità ed enti regolatori nazionali ed eventualmente esteri.</p>	<p>The CRO Pivotal SL has been nominated ‘Head of Data Processing’ by the Promoter and shall be responsible for all activities relating to the elaboration of data gathered during the Trial, including the activities of monitoring, access to the Trial documents and communications within the deadlines foreseen by law, including communications to the competent authorities and national or international regulatory bodies.</p>
<p>ART. 6 - Dati personali delle Parti</p>	<p>Art. 6 – Personal data of the Parties</p>
<p>Le Parti prendono atto che il Decreto Legge n.201 del 6/12/2011 convertito con modificazioni dalla Legge 22/12/2011 n.214, all’art. 40, riformula le</p>	<p>The Parties take note that the D. Lgs, N. 201, 6.12.2011, enacted with Law N. 214, 22.12.2011, in Article 40, reformulates the definition of the</p>

<p>definizioni di “dato personale” e di “interessato” contenute nel Codice Privacy 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.</p>	<p>terms “personal data” and “interested party” used in the Privacy Code, stating that information concerning “legal persons, institutions and associations” are not personal data, and that these bodies shall not be considered “interested parties” for the purpose of application of the aforementioned Code.</p>
<p>ART. 7 – Segretezza, Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati</p>	<p>Art. 7 – Secrecy – Policy for publication of the data – Ownership of the data and the results</p>
<p>Salvo quanto disposto da presente articolo 7, l’Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07.1997, s’impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l’esecuzione della Sperimentazione e a non rivelare a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.</p>	<p>Without prejudice to the conditions set out in this Article, in accordance with Articles 1.16 and 1.21 of the GCP, ratified by D.M. 15.07.1997, the Hospital agrees to keep the information relating to the Trial secret and shall not divulge information to third parties without the prior written consent of the Promoter. The Hospital also agrees not to use this information for any purpose other than that of the Trial.</p>
<p>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 dati, notizie e informazioni.</p>	<p>The Hospital guarantees that the obligation of secrecy shall be extended to the persons who, for any reason become aware of data, news or information.</p>
<p>Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>Without prejudice to the above, divulgation of the information is authorised for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the members of the Ethics Committee; - the Regulatory bodies; - should the information be made public in accordance with imperative legislative rulings, or by order from a public authority, providing the Hospital informs the Promoter promptly.
<p>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.</p> <p>Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n.6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della Sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell’<i>Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni</i>.</p> <p>Allo Sperimentatore, ai sensi dell’art.5 comma 3. c) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il</p>	<p>Since the purpose of the Trial is to improve understanding of the pathology, of the experimental active ingredient and the risk-benefit ratio for the patient, the Parties agree that it is necessary to guarantee the widest diffusion and divulgation of the results in a coherent and responsible manner.</p> <p>The Promoter, in accordance with the Circular N. 6, September 2nd 2002, from the Italian Ministry of Health, agrees to publish the results of the Trial, promptly and as soon as all the participating centres have made them available, and in any case, not more than twelve (12) months after conclusion of the Trial, also using the specific section of the <i>Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni</i>.</p> <p>The Principal Investigator, in accordance with Article 5, paragraph 3, subparagraph c) of the Decree May 12nd 2006, must be guaranteed the</p>

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 dalla 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 multi-centra, 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 eseguire un posticipo della pubblicazione o della divulgazione per un massimo di 30 (trenta) giorni aggiuntivi qualora a seguito della revisione del manoscritto finale il Promotore decidesse di presentare una o più domande di brevetto comprendenti gli argomenti divulgati nella trascrizione. Se il Promotore sceglie di presentare una o più domande di brevetto comprendenti l'oggetto divulgato nella trascrizione, il Promotore dovrà lavorare diligentemente per preparare e presentare tali domande in modo tale che la pubblicazione o la divulgazione possano avvenire il prima possibile.

La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione, incluse tutte le invenzioni brevettabili che ne derivano, 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. Lo Sperimentatore e i suoi collaboratori dovranno cooperare ragionevolmente con il Promotore per sostenere tale proprietà, anche attraverso gli incarichi di esecuzione, se necessario.

right of diffusion and publication of the results and, in accordance with current legislation on the confidentiality of personal data and patent law, there must be no limits to the diffusion and publication by the Promoter, other than those accepted and signed in the Protocol by the Principal Investigator.

Since the Trial will be carried out in numerous centres worldwide, according to the scientific standards, the publication of the results at the individual Trial Centres cannot occur before the first multi-centre publication, so that all the data from the participating Centres can be received, processed and analysed. Should this publication not take place within twelve (12) months from the total closure of the Trial, the Principal Investigator may present or publish the results attained at the Hospital, following consent from the Promoter. Consent cannot be denied without reasonable motives.

For this purpose, prior to every publication or divulgation of the results, the Principal Investigator shall supply the Promoter, within sixty (60) days from the submission of the publication and/or of the presentation, with a draft of the publication and/or presentation (whether it is a paper for a congress or a written article).

The Promoter shall have a period of forty-five (45) days from receipt of the final manuscript proposed to review it, and shall, during this time, have the right to postpone the publication or the divulgation for up to thirty (30) additional days should the Promoter decide to file one or more patent applications incorporating subject matter disclosed in the transcript. If Promoter chooses to file one or more patent applications incorporating subject matter disclosed in the transcript, Promoter shall work diligently to prepare and file such applications such that the publication or divulgation can occur as soon as possible.

The ownership of the rights to the results of the Trial, including any patentable inventions arising therefrom, are exclusive to the Promoter, who acquires all the rights of property and economic exploitation with the payments set out in Article 4 above. The Investigator and his collaborators shall reasonably cooperate with Promoter in affecting such ownership, including executing assignments, as necessary.

ART. 8 - Copertura assicurativa	Art. 8 - Insurance
<p>Si dà atto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti, in particolare ai sensi del DM 14.07.2009, 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, dei danni patrimoniali correlati che siano conseguenza diretta della sperimentazione e riconducibili alla responsabilità civile di tutti i soggetti che operano nella realizzazione della Sperimentazione stessa. Il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa Chubb European Group Limited, una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche, che fa parte integrante della presente convenzione.</p>	<p>It is recognised that the Promoter, in accordance with current legislation, in particular in accordance with D.M. 14.07.2009, has stipulated an insurance policy for civil liability for the death and all forms of temporary and/or permanent impairment of the health of the patients involved in the Trial; and for any and all patrimonial damages to the subjects taking part in the Trial, attributable to the civil liability, which are the direct consequence of the Trial.</p> <p>The Promoter has stipulated the policy for civil liability for clinical trials with the insurance company Chubb European Group Limited, which is an integral part of this contract.</p>
ART. 9 - Decorrenza del contratto	Art. – 9 Duration of the Contract
<p>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.</p> <p>La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro il 31 dicembre 2019.</p>	<p>The Parties agree that this contract shall start from the date of last signature and shall remain valid until the closure of the experimental centre at the Hospital.</p> <p>The date of termination of the Trial is indicatively foreseen by 31st December 2019.</p>
ART. 10 - Recesso - Interruzione anticipata	Art. 10 – Withdrawal – Early discontinuation
<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 a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.</p> <p>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.</p> <p>Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi</p>	<p>Each of the Parties to this contract reserves the right, at any time, with written notice of thirty (30) days, to withdraw from the aforementioned contract. This notice shall be sent by registered delivery mail and shall take effect on receipt by the other Party.</p> <p>Furthermore, each of the Parties reserves the right to immediately interrupt the Trial in the case of serious and documented non-fulfilment by the other Party, and at any time there is a valid and documentable reason to consider that the Trial may represent an unacceptable risk for the patients involved. In this case, the Principal Investigator and/or the Hospital shall complete all the activities underway, operating in a manner that offers the utmost protection for the patients.</p> <p>In the case of early discontinuation of the Trial, the Promoter shall pay the Hospital the expenses and the fees effectively due in accordance with this Contract up to that time.</p>

effettivamente maturati fino a quel momento, in accordo a questa Convenzione	
ART. 11 - Registrazione e bolli	Art. 11 – Registration and stamp duty
Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.	This contract is subject to registration only in the case of use. Stamp duty shall be paid by the Promoter.
ART. 12 – Foro competente e normativa applicabile	Art. 12 – Place of jurisdiction and applicable legislation
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 Catania, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.	This contract shall be subject to the laws of the Italian Republic. Any disputes between the Parties, concerning the application and the interpretation of this contract, shall be subject to the sole jurisdiction of the Courts of Catania, with express exclusion of any other general and elective Court.
Art. 13 – Modifiche ed integrazioni	Art. 13 Amendments and integations
Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.	Any amendments to this contract shall be made, following agreement between the Parties, only by drawing up the amendments in writing.
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.	The Parties reciprocally note that the contract was negotiated in all its parts and that therefore the conditions set out in Articles 1341 and 1342 Italian Civil Code are not applicable.
Art. 14 – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti	Art. 14 – Prevention of Corruption, Observance of the Laws and Obligations of the Parties
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 on 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 dei medicinali da parte dei medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.	The Promoter and the Hospital agree that the conditions set out in this Contract do not constitute, nor can they constitute incentive or fee for any intention – past present or future – to prescribe, manage, advise, purchase, pay, reimburse, authorise, approve or supply any product or service sold or returned by the Promoter. The Hospital recognises that any support and/or payment by the Promoter is and shall remain independent from any decision by the Hospital regarding the choice of medical products, made by the doctors and/or pharmacists who work for and at the Hospital.
Le Parti concordano che, no 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	The Parties agree that they shall not pay, or shall they promise to pay and/or authorise the payment, directly or indirectly, of any sum, nor shall they give or promise to give or authorise the donation of objects of value, to any public official, doctor or person associated with the medical facilities, in

persona associata ad 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 tutte la normativa applicabile in materia di anti-corruzione.

order to obtain or maintain a commercial activity or to guarantee an improper advantage for the Promoter.

The Hospital declares and agrees that they will respect all relevant legislation on matters of anti-corruption.

Letto, approvato e sottoscritto,	Read, approved and signed,
Per l'Azienda Ospedaliera Il Commissario Dott. Giorgio Giulio Santonocito Data: _____ Firma: _____	For the Hospital Il Commissario Dott. Giorgio Giulio Santonocito Date: _____ Signature: _____
Per il Promotore United Therapeutics Corporation il Legale Rappresentante/Procuratore Dott. Gil Golden Data : <u>08-JAN-2018</u> Firma: <u></u>	For the Promoter United Therapeutics Corporation The legal representative or agent: Dr Gil Golden Date: <u>08-JAN-2018</u> Signature: <u></u>
Lo Sperimentatore Principale Dott. Roberto Bordonaro Data : _____ Firma: _____	Lo Sperimentatore Principale Dott. Roberto Bordonaro Date: _____ Signature: _____
Schema tipo adottato con D.A. n.01360 del 16/07/2013. Qualunque eventuale modifica/integrazione al presente documento dovrà essere debitamente evidenziata ed i punti da modificare/integrare dovranno essere singolarmente ed espressamente approvati dalle strutture aziendali preposte	Form adopted with D.A. N. 01360, 16.07.2013. Any amendments/integrations to this document must be highlighted and the points to amend/integrate, must be individually and expressly approved by the appropriate corporate bodies.

Annesso A – Arruolamento e calendario di pagamento	Exhibit A – Enrollment and Payment Schedule
<p>Tutte le fatture devono essere presentate alla CRO Partner per il pagamento entro trenta (30) giorni dalla chiusura della visita al centro; al fine di effettuare il pagamento al centro.</p> <p>La CRO fornirà pagamenti trimestrali al centro per visite ai soggetti e voci fatturate. Fa eccezione il pagamento della tariffa per spese generali aziendali e attività amministrative di € 1.000,00 che sarà pagata all'esecuzione della Convenzione e dopo l'approvazione di Autorità Competente/Comitato Etico.</p> <p>La CRO deterrà il 10% delle visite soggettive trimestrali fino al pagamento finale dopo il blocco del database. Il proposito della trattenuta è quello di incoraggiare i centri a risolvere le query e partecipare attivamente a tutta la vita dello studio.</p> <p><u>Screen Failures</u> – Saranno pagati dietro fattura del centro su una procedura completata. Il limite fissato degli screen failures è di non più di 2 screen failures per centro. Eventuali screen failures aggiuntivi saranno consentiti dietro autorizzazione scritta da parte dello sponsor.</p>	<p>All invoices must be submitted to the CRO Partner for payment within thirty (30) days of the site close out visit in order for payment to be made to the site.</p> <p>The CRO Partner will provide quarterly payments to the site for subject visits and invoiced items. The exception to this statement is for the payment of the Startup fee of € 1,000.00 for general and administrative activities that will be paid upon execution of the CTA, HA/EC Approval.</p> <p>The CRO Partner will withhold 10% of the quarterly subject visits until the final payment that is after database lock. The purpose of the withholding is to encourage the sites to resolve queries and actively participate throughout the life of the study.</p> <p>Screen Failures – Paid upon invoice from site on a per procedure completed. The limit for screen failures is no more than 2 SF/site. Additional screen failures will be allowed upon written authorization from sponsor.</p>

Allegato 1/Attachment 1

Tabella del budget dello Studio/ Study Budget Table(s)

	Visit Name/Nome Visita	Cost/Costo (€)
Screening/ Screening	Screening/Screening	2,275.00/ 2.275,00
	Baseline/Al Basale	988.32/ 988,32
Treatment/ Trattamento	Cycle 1/Ciclo 1	1,469.72/ 1.469,72
	Cycle 2/Ciclo 2	2,919.72/ 2.919,72
	Cycle 3/Ciclo 3	1,295.72/ 1.295,72
	Cycle 4/Ciclo 4	2,919.72/ 2.919,72
	Cycle 5/Ciclo 5	1,295.72/ 1.295,72
	Cycle 6/Ciclo 6	1,314.28/ 1.314,28
	Cycles 7 & beyond/Ciclo 7 e oltre	2,919.72/ 2.919,72
	End of Treatment/Fine trattamento	2,547.36/ 2.547,36
Total Cost Per Completed Patient (including 16% overhead)/Costo totale per Paziente Completato (incluso 16% overhead)		19,946.20/ 19.946,20/

Invoiceable Procedures/Procedura fatturabili	Cost per unit (including 16% overhead)/ Costo unitario (incluso 16% di overhead) €
Topotecan Dosing Arm Visit (4 additional visits per cycle)/ Visite addizionali previste per il braccio di dosaggio Topotecan /4 visite addizionali per ciclo	235.48/ 253,48
Archive tissue sample/Campione di tessuto di archivio (Examination and selection of retrieved archival tissue for centralized analysis/Esame e selezione del tessuto d'archivio per analisi centralizzata)	58.00/ 58,00
Comprehensive exam by Ophthalmologist if referred/Esame completo da parte dell'oculista se richiesto	199.52/ 199,52

Invoiceable Procedures for Sub-study:PK Sub Study/Procedura fatturabili per sottostudio Farmacocinetica	Cost per unit (including 16% overhead)/ Costo unitario (incluso 16% di overhead) €
Collection of samples for PK assessments / Raccolta di campione per valutazioni farmacocinetiche	23.20 23,20

Site Costs fixed fees /Costi Fissi	Cost /Costo €
Pharmacy set-up fee/Spese Avvio Farmacia	624.00/ 624,00
Site Start-up General Costs and Administrative Management/Costi generali di Avvio e Gestione amministrativa	1,000.00/ 1.000,00