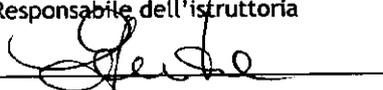
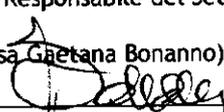


REGIONE SICILIANA
Azienda Ospedaliera
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
GARIBALDI
Catania

VERBALE DI DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO n. 495

Oggetto: Autorizzazione Studio clinico Protocollo: SYD985.002, stipula convenzione con
INC Research Italia S.r.l. – Sperimentatore dott. Roberto Bordonaro.

<p>SETTORE AFFARI GENERALI SVILUPPO ORGANIZZATIVO e RISORSE UMANE</p> <p>Bilancio Sub aggregato di spesa</p> <p><u>C.E.</u></p> <p><u>Reg.to</u> al n.</p> <p>Si attesta che la disponibilità del fondo del sopra riportato sub-aggregato è sufficiente a coprire la spesa prevista dal presente atto.</p> <p>Per l'Ufficio Riscontro.....</p> <p>Il Responsabile del Settore</p> <hr/> <p>SETTORE ECONOMICO FINANZIARIO e PATRIMONIALE Visto: Si conferma la suindicata disponibilità rilevata dal Settore e si iscrive nelle pertinenti utilizzazioni del budget</p> <p>Li</p> <p>L' addetto alla verifica della compatibilità economica</p> <hr/> <p>Lista di liquidazione n°</p> <hr/> <p style="text-align:center">Il Dirigente Responsabile del Settore Economico Finanziario e Patrimoniale (Dott. Gianluca Roccella)</p> <hr/> <p style="text-align:center">Settore Affari Generali Sviluppo Organizzativo e Risorse Umane</p> <p style="text-align:center">Il Responsabile dell'istruttoria</p> <p style="text-align:center"></p> <p style="text-align:center">Il Responsabile del procedimento</p> <p style="text-align:center">Il Dirigente Responsabile del Settore</p> <p style="text-align:center">(Dott.ssa Gaetana Bonanno)</p> <p style="text-align:center"></p>	<p>Seduta del giorno 10 MAG. 2018</p> <p><i>Nei locali della sede legale dell'Azienda Piazza S.Maria di Gesù, 5 Catania</i></p> <p style="text-align:center">IL COMMISSARIO Dott. Giorgio Giulio Santonocito</p> <p style="text-align:center">Nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana N° 390/serv. 1/S.G. del 01 Agosto 2017, giusta art.3, comma 2, L.R. N° 4 del 1 marzo 2017</p> <p>Con la presenza del:</p> <p>Direttore Amministrativo Dott. Giovanni Annino</p> <p>e del</p> <p>Direttore Sanitario Dott.ssa Anna Rita Mattaliano</p> <p>Con l'assistenza, quale Segretario del Dott. Francesco Giovanni Marangia</p> <p>ha adottato la seguente deliberazione</p>
--	---

Premesso :

che con istanza del 06/09/2017 INC Research Italia S.r.l. per conto di Synthon Biopharmaceuticals BV (Promotore dello studio) ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare, presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima sotto la diretta responsabilità del dott. Roberto Bordonaro, la Sperimentazione clinica di Fase III "Studio clinico, multicentrico, in aperto, randomizzato, teso a confrontare l'efficacia e la sicurezza del coniugato anticorpo-farmaco SYD985 rispetto a un trattamento a scelta del medico in pazienti con tumore mammario HER2-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico" Protocollo n. SYD985.002 Codice EudraCT 2017-001994-18;

che il Comitato Etico Catania2, nella seduta del 10/04/2018, verbale n.46/2018/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;

Vista la convenzione trasmessa da INC Research Italia S.r.l. dal quale si evince quanto segue:

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati almeno 4 pazienti entro novembre 2018 (data stimata), la chiusura del Centro è prevista indicativamente entro il 29 giugno 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, SYD985/Trastuzumab vc-seco-DUBA, 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 un Compenso massimo a paziente completato e valutabile di € 12.140,84 per il gruppo sperimentale e €10.260,59 per il gruppo di riferimento + IVA se applicabile, il dettaglio dei compensi delle singole prestazioni è chiaramente riportato in Convenzione, nessun costo graverà sull'Azienda o sul Servizio Sanitario Nazionale;
- a rimborsare, comunque, all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo qualora tali attività si rendano indispensabili per il paziente stesso;
- 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);
- a concedere in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che a tale titolo riceve ed accetta, ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, la seguente apparecchiatura (conforme alla vigente normativa) unitamente al pertinente materiale d'uso:
 - n. 1 ELI 150c/ELI 250cElettrocardiografo a riposo a 12 derivazioni del valore di €5.598,00
marca: Mortara
 - N. 2 tablet Samsung, modello Galaxy Tab A SM-T585 (2016), del valore approssimativo di € 300,00
(trecento/00) ciascuno;

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

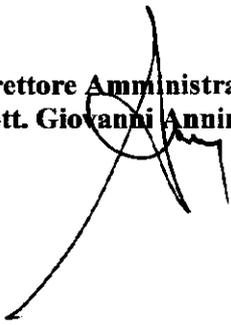
Sentito il parere del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

DELIBERA

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

- Autorizzare la conduzione dello studio clinico Protocollo n. SYD985.002 Codice EudraCT 2017-001994-18 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 dal Comitato Etico Catania 2 nella seduta del 10/04/2018 giusta verbale 46/2018/CECT2.
- Autorizzare la stipula della convenzione con INC Research Italia S.r.l. 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 a INC Research Italia S.r.l., 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)



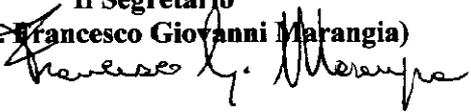
Il Direttore Sanitario
(Dott.ssa Anna Rita Mattaliano)



Il Commissario Straordinario
(Dott. Giorgio Giulio Santonocito)



Il Segretario
(Dott. Francesco Giovanni Marangia)



Copia della presente deliberazione sarà pubblicata all'albo Pretorio dell'Azienda, il giorno _____
e per i successivi 15 giorni

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**

L'ARNAS Garibaldi

“Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione”(di seguito per brevità **“Azienda”**) con sede in Catania, Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95123, C.F./P.I. 04721270876, nella persona del Commissario, Dott. Giorgio Giulio Santonocito

E

INC Research Italia S.r.l., con sede legale in Vicolo del Caldo, 36, 21047 Saronno (VA) Italia, codice fiscale e P.IVA 12110530156, comprese le eventuali società consociate, e in particolare la società controllante, la INC Research, LLC (di seguito denominata **“CRO”**) nella persona del legale rappresentante Dott.ssa Franca Maria Riganti la quale opera su incarico di Synthon Biopharmaceuticals BV con sede legale in Microweg 22, 6545, Nijmegen, Paesi Bassi (in seguito denominata **“Promotore”**)

CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA CODICE E NOME DELLO STUDIO

“Studio clinico, multicentrico, in aperto, randomizzato, teso a confrontare l'efficacia e la sicurezza del coniugato anticorpo-farmaco SYD985 rispetto a un trattamento a scelta del medico in pazienti con tumore mammario HER2-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico”

PRESSO l'Unità Operativa Complessa Oncologia Medica del Presidio Ospedaliero Garibaldi Nesima

Premesso:

che con istanza in data 6 settembre 2017 la CRO ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase III **“Studio clinico, multicentrico, in aperto, randomizzato, teso a**

**AGREEMENT
BETWEEN**

ARNAS Garibaldi

“Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi” (hereinafter referred to as the **“Institution”**) with its registered office in Catania, Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95123, Tax Code/VAT No. 04721270876, in the person of its Commissioner Dr. Giorgio Giulio Santonocito

AND

INC Research Italia S.r.l., with its registered office at Vicolo del Caldo, 36, 21047, Saronno (VA) Italy, Tax Code and VAT No. 12110530156, including its affiliates and specifically its parent company INC Research, LLC (hereinafter referred to as the **“CRO”**) in the person of its legal representative Dr. Franca Maria Riganti which acts on behalf of Synthon Biopharmaceuticals BV with its registered office at Microweg 22, 6545, Nijmegen, The Netherlands (hereinafter referred to as the **“Promoter”**)

CONCERNING THE TERMS AND CONDITIONS FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL CODE AND NAME OF STUDY

“A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer” At the Complex Operation Unity of Medical Oncology of Presidio Ospedaliero Garibaldi Nesima

Whereas:

– with an application dated September 6th 2017 the CRO requested the relevant authorisation to carry out the Phase III Clinical Trial **“A multi-centre, open-label, randomized**



confrontare l'efficacia e la sicurezza del coniugato anticorpo-farmaco SYD985 rispetto a un trattamento a scelta del medico in pazienti con tumore mammario HER2-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico” Protocollo n. SYD985.002 Codice EudraCT 2017-001994-18 (di seguito la “Sperimentazione”);

- 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 de 13 aprile 2018 con verbale n° 46/2018/CECT2;
- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;
- che la Sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'ARNAS 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.

clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer ” Protocol N° SYD985.002 EudraCT code2017-001994-18(hereinafter referred to as the “Trial”);

- the competent Ethics Committee CATANIA 2 issued its favourable opinion for the granting of authorisation, in compliance with the Legislative Decree No. 211 of 24.06.2003 and the other legal provisions in force in this area, in its meeting of 13th April 2018 as set out in Minutes No. 46/2018/CECT2;
- the Trial may be commenced only if the Competent Authority has not, within the time limits prescribed by law, communicated reasoned objections;
- the Trial on patients in any of the facilities of the Institution may only be carried out in full compliance with human dignity and fundamental human rights as laid down by the “Declaration of Helsinki” and any subsequent amendments, the standards of “Good Clinical Practice” (GCP) issued by the European Community (as transposed by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by these bodies), implementing furthermore the provisions of the Convention of the Council of Europe for the protection of human rights and human dignity in the application of biology and medicine entered into in Oviedo on 4 April 1997 and, finally, in accordance with the provisions of the Italian medical deontology codes for the healthcare professions and the Regulations in force in this area.

<p align="center">SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</p>	<p align="center">THE FOLLOWING IS AGREED AND SPECIFIED</p>
<p align="center">ART. 1 - <u>Premesse</u></p> <p>Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante della presente convenzione.</p>	<p align="center">ARTICLE 1 – <u>Preamble</u></p> <p>The preamble and any appendices constitute an integral part of this Agreement.</p>
<p align="center">Art. 2 - <u>Referenti della Sperimentazione</u></p> <p>L’Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Dott Roberto Bordonaro, in servizio presso la U.O.C. Oncologia Medica, in qualità di sperimentatore principale (di seguito “Sperimentatore” o “Sperimentatore Principale”).</p> <p>Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà il Dr. Rob Berg 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>L’Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O.C. di Oncologia Medica da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p> <p>L’Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la U.O.C. Oncologia Medica, da prte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p align="center"><u>ARTICLE 2 –Reference Persons for the Trial</u></p> <p>The Institution appoints as Head of the Trial referred to in the preamble, following his formal acceptance, Dr. Roberto Bordonaro, in service at the C.O.U. Medical Oncology, in the capacity of principal investigator (hereinafter the “Investigator” or “Principal Investigator”).</p> <p>The technical-scientific reference person for the Trial on behalf of the Promoter will be Dr Rob Berg who may appoint a project head and have contact with the healthcare professionals responsible for planning and implementing the Trial in compliance with the regulations referred to in the preamble.</p> <p>The Institution accepts the monitoring visits which will be carried out at the C.O. Unit of Medical Oncology by the staff of the Promoter or a third-party company commissioned by the Promoter in order to verify the correct progress of the Trial.</p> <p>The Institution also accepts any audit visits which will be carried out at the C.O. Unit of Medical Oncology by the staff of the Promoter or a third-party company commissioned by the Promoter in order to verify the correct progress of the Trial.</p>
<p align="center"><u>ART. 3 – Inizio Sperimentazione e numero pazienti</u></p> <p>La Sperimentazione avrà inizio dopo l’ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p> <p>Presso il centro sperimentale dell’Azienda saranno arruolati circa 4 pazienti entro novembre 2018 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti, sarà di n. 42 pazienti in Italia e</p>	<p align="center"><u>ARTICLE 3 – Beginning of Trial and Number of Patients</u></p> <p>The Trial will commence after the necessary authorisations pursuant to the legal provisions in force and to internal regulations have been obtained.</p> <p>Approximately 4 patients will be enrolled at the investigational site of the Institution by November 2018 (estimated date). The overall maximum number of patients, between all sites participating, will be 42 in Italy and 400</p>

<p>400 nel mondo.</p> <p>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.</p> <p>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>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, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento</p>	<p>world-wide.</p> <p>As this is a multi-site Study with competitive enrolment, the number of patients per site may vary, upwards or downwards, in accordance with the enrolment capacity of each site.</p> <p>The parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the site of the Institution must be agreed upon beforehand in writing by the Investigator and the Promoter. The Investigator is responsible for notifying the increase to the Ethics Committee. It remains understood that an increase in the number of cases taking place in accordance with the aforesaid conditions does not require the signing of a supplementary deed to the present agreement; the per-patient financial conditions agreed upon herein shall apply to all additional patients.</p> <p>The Promoter shall inform the Investigator in writing and in timely manner of the date of closing of enrolments, whether because the overall number of patients required at the international level has been reached or because the time period provided for has expired, and the Investigator will then be obliged to carry out the Trial only on such patients as have already been enrolled on the date this information was communicated.</p> <p>The Promoter shall have no liability and will allow no compensation for patients enrolled by the Investigator, on his/its own initiative, over and above the maximum number agreed upon or on a date subsequent to that on which the information concerning the discontinuation of enrolment was communicated.</p>
<p><u>ART. 4 - Obbligazioni delle parti</u></p> <p>4.1 Il Promotore si impegna:</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 come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007,</p>	<p><u>ARTICLE 4 – Obligations of the parties</u></p> <p>4.1 The Promoter undertakes:</p> <p>a) under its own responsibility and at its own expense, to provide the Institution, through the Hospital Pharmacy (pursuant to Article 20, Paragraph 2, Legislative Decree N.211/03 and subsequent amendments) with the investigational products as provided</p>

SYD985/Trastuzumab ve-seco-DUBA, 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 dello Sperimentatore. 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. Tutti i farmaci indicati nel Protocollo e usati dall'ente per il braccio della terapia di confronto della Sperimentazione, saranno rimborsati dal Promotore all'equo valore di mercato. L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione. 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 (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

- b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:
- Oneri fissi per costi del Comitato Etico per la sottomissione dello

for by the Protocol and in accordance with the definition of the Ministerial Decree of 21 December 2007, namely **SYD985/Trastuzumabvc-seco-DUBA**, in the quantities and according to the arrangements necessary for carrying out the Trial, packaged and labelled as described in the Protocol and in accordance with the applicable legal provisions. The products must be accompanied by a regular transport document, giving the description of the products, quantities, preparation batch, expiry date, trial protocol reference, department for which they are intended and the name of the Investigator. The Pharmacy of the Institution will ensure that the investigational product is stored appropriately, taking all necessary measures in this regard, until it is distributed to the Principal Investigator, who will then be the responsible consignee. The consignee will keep a specific, constantly updated, in-out register.

All medication indicated in the Protocol and used by the Hospital for the Trial reference therapy arm will be reimbursed by Promoter, upon receipt of an invoice, at the fair market value. The Institution will use the investigational products supplied by the Promoter solely and exclusively for the purposes of the Trial..

The Promoter will also remove unused, partially used or expired medicinal products, during the implementation of the Trial.

For the implementation of the Trial, the Promoter furthermore undertakes to provide, free of charge, the case report forms (if in hard copy format) and any other materials specified for the Trial or in any case necessary for its conduct.

- b) To pay the Institution the following:
- Fixed charges for Ethics Committee expenses for the submission of the study: in accordance with the



studio: secondo quanto stabilito con D.A. n. 30 del 17 gennaio 2014 - GURS n. 5 del 31 gennaio 2014.

- Come costo di attivazione del Centro: Quota fissa forfettaria pari ad €. 1.000,00 + IVA per spese generali aziendali e attività amministrative, da regolarizzare alla sottoscrizione della presente convenzione.

Eventuali emendamenti saranno fatturati in base alla tariffa vigente al momento della loro sottomissione.

- 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/trasmessa (in formato elettronico) la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il Compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 12.140,84 per il gruppo sperimentale e €10.260,59 per il gruppo di riferimento + IVA se applicabile.

Visite del soggetto dello studio ¹ :	Gruppo sperimentale	Gruppo di riferimento
Screening	€ 1.447,85	€1.447,85
Ciclo 1/Giorno 1	€ 1.240,85	€ 982,10
Ciclo 1/Giorno 2	€ 587,65	€ 509,45
Ciclo 1/Giorno 8	€ 564,65	€ 486,45
Ciclo 1/Giorno 15	€ 564,65	€ 486,45
Ciclo 2/Giorno 1	€ 1.229,35	€ 970,60
Ciclo 2/Giorno 8	€ 564,65	€ 486,45
Ciclo 2/Giorno 15	€ 564,65	€ 486,45
Ciclo 3/Giorno 1	€ 1.135,05	€ 876,30
Ciclo 4/Giorno 1	€ 1.322,50	€ 1.063,75
Ciclo 4/Giorno 2	€ 587,65	€ 509,45

provisions of Council Decree N° 30 of 17 January 2014 – GURS [Official Gazette of the Sicily Region] N° 5 of 31 January 2014.

- As Site's Start up fee: Fixed lump sum of €1.000,00 + VAT for general institutional expenses and administrative activities, to be paid at the signing of this agreement.

Any amendments will be invoiced on the basis of the rates in force at the time of their submission.

- To cover the costs arising out of and/or generated by the Trial, for each eligible and assessable patient included and treated in accordance with the Protocol for whom the corresponding completed CRF ("Case Report Form") considered valid by the Promoter has been delivered/transmitted (in electronic format), the amounts given below, on the basis of the activities carried out (amounts in euro, VAT excluded). The Maximum Payment per completed and assessable patient will be € 12.140,84 for the investigational group and € 10.206,59 for the reference group + VAT if applicable.

Trial Subject Visits ¹ :	Investigational group	Reference Group
Screening	€ 1,447.85	€ 1,447.85
Cycle 1/Day 1	€ 1,240.85	€ 982.10
Cycle 1/Day 2	€ 587.65	€ 509.45
Cycle 1/Day 8	€ 564.65	€ 486.45
Cycle 1/Day 15	€ 564.65	€ 486.45
Cycle 2/Day 1	€ 1,229.35	€ 970.60
Cycle 2/Day 8	€ 564.65	€ 486.45
Cycle 2/Day 15	€ 564.65	€ 486.45
Cycle 3/Day 1	€ 1,135.05	€ 876.30
Cycle 4/Day 1	€ 1,322.50	€ 1,063.75
Cycle 4/Day 2	€ 587.65	€ 509.45

Ciclo 4/Giorno 15	€ 401,35	€ 323,15
Ciclo 5 + seguenti	€ 862,50	€ 642,85
Interruzione trattamento	€ 999,35	€ 921,15
Follow-up ogni 3 mesi	€ 68,14	€ 68,14

Costo totale per paziente dello studio per tutte le visite completate:

€ 12.140,84	€ 10.260,59
-------------	-------------

Costi aggiuntivi correlati al trattamento (comprese le spese generali applicabili)²

Esame obiettivo (include i parametri vitali, peso, altezza solo allo screening)	€ 116,15
Gestione e spedizione semplice di campione biptico fresco	€ 54,05
Biopsia della mammella	€ 876,30
* EORTC QLQ-C30	€ 27,60
* EORTC QLQ-BR-23 Self-Reported	€ 19,55
Prelievo di sangue PK	€ 39,10
Gestione dei campioni (prelievosangue PK)	€ 39,10
Esame oftalmologico, (Ciclo 6 e per ogni ciclo pari successivo)	€ 94,30
Ecocardiogramma transtoracico (screening, giorno 1 del ciclo 2 e ogni 12 settimane dal ciclo 4)	€ 154,10
MUGA, a riposo e sotto stress, multiplo (screening, giorno 1 del ciclo 2 e ogni 12 settimane dal ciclo 4)	€ 731,40
Criteri di risposta del tumore, RECIST	€ 66,70
TAC torace con o senza contrasto e con interpretazione	€ 152,95
RMI torace con o senza contrasto e con interpretazione	€ 1.315,60
RMI addome con o senza contrasto e con interpretazione	€ 1.168,40
RMI bacino con o senza contrasto e con interpretazione	€ 564,65
TAC bacino senza contrasto con o senza contrasto e con interpretazione	€ 476,10
TAC cerebrale o dell'atesta senza contrasto con o senza contrasto e con interpretazione	€ 296,70

Cycle 4/Day 15	€ 401.35	€ 323.15
C5+ onwards	€ 862.50	€ 642.85
Tx Discontinuation	€ 999.35	€ 921.15
Every 3 month follow-up	€ 68.14	€ 68.14

Total Per Trial Subject Cost for all Completed Visits:

12.140.84	€ 10.260.59
-----------	-------------

Additional Treatment Related Costs (inclusive of applicable overhead)²

Physical examination (includes Vital signs, weight, Height) at screening only	€ 116.15
Fresh Biopsy Sample Handling and Shipment Simple	€ 54.05
Biopsy of Breast	€ 876.30
* EORTC QLQ-C30	€ 27.60
* EORTC QLQ-BR-23 Self-Reported	€ 19.55
PK Blood collection	€ 39.10
Specimen Handling (PK Blood collection)	€ 39.10
Ophthalmological Exam, (Cycle 6 and every even cycle thereafter)	€ 94.30
Transthoracic Echocardiogram (Screening, Day 1, Cycle 2 & Every 12 weeks from Cycle 4)	€ 154.10
MUGA, at Rest and Stress, Multiple (Screening, Day 1, Cycle 2 & Every 12 weeks from Cycle 4)	€ 731.40
Tumor Response Criteria, RECIST	€ 66.70
Chest CT Scan with or without Contrast and with interpretation	€ 152.95
Chest MRI with or without Contrast and with interpretation	€ 1,315.60
Abdomen MRI with or without Contrast and with interpretation	€ 1,168.40
MRI of Pelvis with or without Contrast and with interpretation	€ 564.65
Abdomen Pelvis CT Scan w/o Contrast with or without Contrast and with interpretation	€ 476.10

RMI cerebrale con o senza contrasto e con interpretazione	€ 556,60
Scintigrafia ossea, corpointero	€ 317,40
Fotografie generali/diagnostiche	€ 34,50
Radiografia clavicola	€ 64,40
Radiografia caviglia	€ 59,80
Radiografia piede	€ 85,10
Radiografia mano	€ 105,80
Radiografia bilaterale coste	€ 98,90
Radiografia Colonna toracica	€ 79,35
Radiografia avambraccio	€ 64,40
Chemioterapia, all'ora. Applicabile solo supazienti del gruppo di riferimento.	€ 141,45
Visita non programmata ³ (fino a)	€ 300,00

Costi per screen failure (comprese le spese generali applicabili)

Screen failure tessuto HER2	€ 105,80
Visita screen failure	€ 1.447,85

* I questionari EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR-23 riportato dal soggetto da essere compilati al Ciclo 5 Giorno 1 e poi ogni secondo ciclo seguente. Il Rimborso per Ciclo 5, Giorno 1 ed ogni secondo ciclo seguente non inclusi nella Tabella dei Costi per pazienti. Da essere fatturati separatamente Ciclo 5, Giorno 1 ed ogni secondo ciclo seguente.

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

Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo verranno effettuati centralmente e non graveranno in alcun modo sull'Azienda. 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 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

Head or Brain CT Scan w/o Contrast with or without Contrast and with interpretation	€ 296.70
Brain MRI with or without Contrast and with interpretation	€ 556.60
Radionuclide Bone Scan, Whole Body	€ 317.40
Global/Diagnostic Photographs	€ 34.50
Clavicle X-Ray	€ 64.40
Ankle X-Ray	€ 59.80
Foot X-Ray	€ 85.10
Hand X-Ray	€ 105.80
Bilateral Rib X-Ray	€ 98.90
Thoracic Spine X-Ray	€ 79.35
Forearm X-Ray	€ 64.40
Chemo admin, Per hour. Only applicable to Trial Subjects in Reference Group	€ 141.45
Unscheduled Visit ³ (up to)	€ 300.00

Screen Failure Fees (inclusive of applicable overhead)⁴

HER2 Tissue Screen Failure	€ 105.80
Screen Failure visit	€ 1,447.85

* EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR-23 Self-Reported questionnaires to be done on Cycle 5 Day 1 and then every 2nd cycle thereafter. Reimbursement for Cycle 5, Day 1 and every 2nd cycle thereafter not included in the Total Per Trial Subject Cost table. To be separately invoiced on Cycle 5, Day 1 and every 2nd cycle thereafter.

- These amounts include the costs of any examinations and/or procedures explicitly provided for in the Protocol.

All laboratory examinations required by the Protocol will be carried out centrally and the Institution will have no liability for them. The Promoter will in any case refund to the Institution all the additional costs arising from medical/diagnostic activities not provided for in the Protocol or in subsequent amendments thereto, and not already covered by the payments listed above, if such activities should become indispensable

dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

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:

INC Research UK Ltd
Grants Department
Riverview, The Meadows Business Park,
Station Approach, Blackwater, Camberley,
Surrey, GU17 9AB, United Kingdom
Re: Project Code 10038741008451
Email:
SM_Investigatorgrant@incresearch.com
Tel : +44 127 648 1012
Fax : +44 127 635 743

Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni fine mese data fattura, mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

Banca Nazionale del Lavoro - Catania C.so
Sicilia n° 30 - 95131 Catania

ESTATO:

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

c) Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata della Sperimentazione presso il Centro Sperimentale, il Promotore

following a deterioration in the clinical state of the patient caused by the Trial. The reimbursement will be made only on condition that such activities and the corresponding costs, as per the schedule of rates of the Institution, have been communicated in due time, justified and documented in writing, to the Promoter (without prejudice to the anonymity of the patient).

There will be no payment, with the exception of the fixed fees of the Ethics Committee, in the event of breach of the inclusion criteria and, whatever the case, of the incorrect or incomplete observance of the protocol.

The amounts per visit/patient defined in the present article shall be paid to the Institution on the issuing of a regular invoice by the latter, on the basis of the statement presented by the Promoter, to be sent to the following addresses:

INC Research UK Ltd
Grants Department
Riverview, The Meadows Business Park,
Station Approach, Blackwater, Camberley,
Surrey, GU17 9AB, United Kingdom
Re: Project Code 10038741008451
Email :
SM_Investigatorgrant@incresearch.com
Tel : +44 127 648 1012
Fax : +44 127 635 743

The Promoter shall settle the invoice issued by the Institution within 60 days, end of month, of the invoice date, by bank transfer to the account the details of which are:

Banca Nazionale del Lavoro - Catania C.so
Sicilia n° 30 - 95131 Catania

Headed 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

concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c., cui le parti si rimettono, ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominata "Apparecchiatura") : unitamente al pertinente materiale d'uso pure sotto specificato:

- n. 1 ELI 150c/ELI 250c Elettrocardiografo a riposo a 12 derivazioni del valore di € 5.598,00 Marca: Mortara
- n. 2 tablet Samsung, modello Galaxy Tab A SM-T585 (2016), del valore approssimativo di € 300 ciascuno

L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale, si impegna a custodire l'Apparecchiatura con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello Sperimentatore e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente ed esclusivamente per le necessità della Sperimentazione, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione dell'Apparecchiatura stessa.

Il Promotore provvederà, senza oneri a carico dell'Azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'Apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'Azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dell'Apparecchiatura. Il Promotore dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dell'Apparecchiatura non vincola l'Azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.

Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dell'Apparecchiatura, il Promotore svolgerà a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento

c) In addition to the above provisions, for the entire duration of the Trial at the Trial Site, the Promoter will grant as a free loan for use to the Institution, which receives and accepts it as such, pursuant to and in accordance with Articles 1803 et seq. of the Civil Code, to which the parties refer, exclusively for the purposes of the Trial and for all the time necessary for its implementation, the following equipment, in perfect working condition and compliant with the applicable safety laws (hereinafter referred to as the "Equipment"): together with the relevant consumables specified below:

- n.1 ELI 150c/ELI 250c 12-lead resting electrocardiogram machine (ECG) with a value of € 5.598,00 Make: Mortara
- no. 2 tablets Samsung, model Galaxy Tab A SM-T585 (2016), with an approximative value of € 300 each

The Institution, and through it the Trial Site, undertakes to keep the Equipment with all due diligence and to use it, under the responsibility of the Investigator and through its own technically qualified staff, expressly and exclusively for the requirements of the Trial, in an appropriate manner and in accordance with the normal intended use of the said Equipment.

The Promoter, free of any cost for the Institution, will provide for the transport, installation and removal of the Equipment and will supply the Institution with the consumables necessary for the functioning of the said Equipment. The Promoter declares on its own responsibility that the introduction of the Equipment does not oblige the Institution to purchase consumables in an exclusive way.

In accordance with the instructions of the

dell'Apparecchiatura, quali, controllo di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dell'Apparecchiatura, tempestivamente comunicati dallo sperimentatore, il promotore procederà direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga apparecchiatura.

L'Azienda non può cedere l'Apparecchiatura a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'Azienda s'impegna inoltre a mantenere libera da ogni vincolo o gravame l'apparecchiatura concessa in comodato.

Il Promotore si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'apparecchiatura qualora la stessa sia utilizzata dall'Azienda e per essa dal Centro Sperimentale in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.

L'Azienda costituita custode dell'apparecchiatura, si assume sin d'ora la responsabilità per ogni eventuale danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso dell'apparecchiatura o conseguente a dolo o colpa grave, impegnandosi pertanto a tenere il Promotore sollevato e indenne al riguardo.

Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa del Promotore. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati esclusivamente i danni diretti, debitamente documentati.

In caso di furto o perdita dell'Apparecchiatura, l'Azienda provvederà entro due giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Azienda dovrà darne comunicazione al Promotore entro 5 giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o

technical manual for the Equipment, the Promoter, under its responsibility and at its expense, will carry out, in cooperation with the Investigator, all the technical procedures necessary for the proper functioning of the Equipment, such as quality control, calibration and periodic safety controls. In the event of a malfunction or breakdown of the Equipment, communicated by the Investigator in a timely manner, the Promoter will, whether directly or via specialised staff, carry out corrective maintenance or repairs or replace it with similar Equipment.

The Institution may not transfer the Equipment to third parties, whether free of charge or at a charge, even temporarily. The Institution will also keep the Equipment provided as a loan for use free from any encumbrance or burden.

The Promoter reserves the right to remove the Equipment early, if it is used by the Institution and through it by the Trial Site, in an inappropriate manner and/or with inappropriate consumables.

The Institution, now the custodian of the Equipment, accepts liability from this point forward for any damage that may occur to people or to things in its possession or in that of third parties, arising out of an inappropriate or erroneous use of the Equipment or consequent on malice or gross negligence, undertaking therefore to hold the Promoter free and harmless in this regard.

Any injuries resulting from a manufacturing defect are covered by the manufacturer's warranty and/or the Promoter's insurance cover. Moreover, it remains understood that only direct, duly documented injuries will be compensated for.

In the event of theft or loss of the Equipment, the Institution and for it from investigational site, within 2 (two) working days of the event, will submit a formal report to the competent public authority, informing the Promoter of the event at the same time. In all other cases of damage or destruction, the Institution must inform the Promoter within 5 (five) working days of the event.

<p>furto dell'Apparecchiatura il Promotore provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'Azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Azienda (o del Centro Sperimentale), nel qual caso l'Azienda si assume la totale responsabilità.</p> <p>Al termine della Sperimentazione, o in via anticipata nel caso ne ricorrero i presupposti, il Promotore richiederà la restituzione dell'Apparecchiatura previa comunicazione allo Sperimentatore con preavviso di 15 (quindici) giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 (quindici) giorni dalla data della visita di chiusura del Centro Sperimentale. L'Azienda si obbliga a restituire l'Apparecchiatura nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore, spesa non imputabile all'Azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.</p> <p>4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare 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>Any fraudulent or otherwise unauthorised use must be reported immediately.</p> <p>In the event of irreparable damage or the theft of the Equipment, the Promoter will provide for its replacement, with no additional costs for the Institution, except if the event is due to malice or gross negligence on the part of the Institution (or the Trial Site), in which case the Institution is entirely liable.</p> <p>At the end of the Trial, or in the event of early termination thereof, the Promoter will request the return of the Equipment, giving the Investigator 15 (fifteen) days' notice by registered letter with acknowledgement of receipt. The Institution and for it from investigational site is required to return the Equipment in the same condition in which it was found at the time it was delivered, except for normal wear and tear due to use or loss due to fortuitous circumstances or <i>force majeure</i>, in which case the Institution is not responsible for the expense, provided that the event was reported as indicated above.</p> <p>4.2 The Institution and the Investigator will observe all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee's opinion. The Investigator will furthermore keep the Promoter and the Ethics Committee informed of the progress of the Trial and will be obliged to notify them of any occurrence, in the course of the Trial, of adverse events or serious side effects in accordance with Legislative Decree 211/2003, Articles 16 and 17. The documentation pertaining to the Trial remaining in the Institution's possession must be retained for the period required by the legal provisions in force. The Promoter must notify the Institution of the end of the archiving obligation.</p>
<p><u>ART. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</u></p>	<p><u>ARTICLE 5 – Responsibilities regarding the processing of the patients' personal</u></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 lo Sperimentatore di cui al precedente art. 2.
Lo Sperimentatore, 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.

La CRO è stata nominata dal Promotore responsabile del trattamento (“Responsabile”) per lo svolgimento di tutte le attività di trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione di dati in ottemperanza alla normativa applicabile, comprese le comunicazioni alle competenti autorità ed enti regolatori nazionali ed eventualmente esteri.

ART. 6 - Dati personali delle parti

Le parti prendono atto che il Decreto Legge n.201 del 6/12/2011 convertito con modificazioni dalla Legge 22/12/2011 n.214, all’art. 40, riformula le definizioni di “dato personale” e di “interessato” contenute nel Codice Privacy 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.

data

Pursuant to and in accordance with Legislative Decree 196/2003 “Code regarding the protection of personal data” and the Decision of the Personal Data Protection Authority (Decision 52 of 24/7/2008), the Institution and the Promoter are, each in the area of its own competence, autonomous Controllers of data processing operations connected with the implementation of the Trial which is the subject of the present agreement.

The Processor of the data for which the Institution is the Controller is the Investigator as described in Article 2 above.
The Investigator, before initiating the Trial, must obtain from the patient the prescribed written informed consent document, which must be also provided pursuant to and in accordance with Legislative Decree 196/03. The Institution will be responsible for the retaining of this document.

The CRO has been appointed by the Promoter to be responsible for all processing activities (“Processor”) carried out with regard to the implementation of the Trial, including monitoring activities, access to the Trial documentation and communication of data in compliance with the applicable regulations, including communications to the competent authorities and the national and possibly foreign regulatory bodies.

ARTICLE 6 – Personal Data of the parties

The parties acknowledge that Decree Law No. 201 of 6/12/2011, converted with amendments by Act No. 214 of 22/12/2011, in Article 40 thereof, reformulates the definitions of “personal data” and “interested party” contained in the Privacy Code, establishing that the data of “companies, entities and associations” are not personal data and that the said parties may not be considered “interested parties” in the application of the Code.

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

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.

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.

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

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

Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art. 5

ARTICLE 7 – Confidentiality, Data publication policy, Ownership of the data and results

Save as provided for in the present Article 7, the Institution, also pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of GCP transposed in the Ministerial Decree of 15.07.1997, undertakes to maintain the confidentiality of all data, intelligence and information provided by the Promoter for the execution of the Trial and not to disclose these to anyone, unless with the prior written consent of the Promoter, also undertaking to ensure that the said items are not used for any purpose other than that which concerns the Trial.

The Institution furthermore undertakes to extend this obligation to the Investigators and to any other person who, for whatever reason, should come to have cognizance of these data, or this intelligence or information.

Without prejudice to the above, the information may be disclosed:

- to the Ethics Committee members;
- to the regulatory authorities;
- if the information must be made public pursuant to a binding legal provision or by order of a public authority, provided that the Institution informs the Promoter thereof in a timely way.

Since the ultimate purpose of the Trial is to improve understanding of the pathology, the active ingredient of the investigational medicinal product and the risk/benefit ratio for patients, the parties hereby agree on the need to guarantee the widest possible dissemination and disclosure of results in a coherent and responsible manner.

The Promoter, also pursuant to Circular N° 6 of the Ministry of Health of 2 September 2002, undertakes to publish the results of the Trial in a timely way as soon as they become available from all the participating sites, and in any event not later than 12 months from its conclusion, using also the specific section of the National Monitoring Centre for Clinical Trials website.

The Investigator, pursuant to Article 5,

comma 3. c) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto 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 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/on 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 qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.

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

ART. 8. - Copertura assicurativa

Con la presente si prende atto che il

Paragraph 3, c) of the Decree of 12 May 2006, must be guaranteed the right to disclose and publish the results and, subject to the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data and patent protection, the Promoter can place no constraints on disclosure or publication other than those contained in the Protocol, as accepted and signed by the Investigator.

Since the Trial is being carried out at numerous sites internationally, the publication of the results obtained at individual Trial Sites may not take place, in accordance with scientific standards, before the first multi-centre publication, so that all of the data from all of the participating sites may be received, processed, and analysed. If this publication does not take place within twelve (12) months of the complete closure of the Trial, the Investigator may present or publish the results obtained at the Institution, subject to the prior consent of the Promoter; consent may not be denied without reasonable grounds.

For this purpose, before any publication or disclosure of the results, the Investigator must provide the Promoter, within 60 days of the submission of the publication and/or presentation, with a draft of the publication and/or presentation (whether this be for a presentation at a congress or for written articles).

The Promoter will have a period of 45 days from receipt of the final proposed manuscript to review it and will be entitled, during this period of time, to demand a postponement of the publication or disclosure if during the review of the final draft it should find elements that would justify a patent protection initiative.

The ownership of the rights over the results of the Trial lies exclusively with the Promoter, which acquires all the relevant property and financial exploitation rights with the payment of the amounts described in Article 4.

ARTICLE 8 – Insurance cover

It is hereby acknowledged that the Promoter,

Promotore, in base alle normative e alle leggi vigenti, ha stipulato una polizza assicurativa appropriata di responsabilità civile contro possibili decessi o qualsiasi altra disabilità temporanea e/o permanente riguardante la salute dei pazienti dello Studio o qualsiasi altro danno a persone, risarcibile e riconducibile a responsabilità civile per tutti i soggetti che partecipano alla Sperimentazione.

A tale fine il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa di responsabilità civile per lo studio clinico n. **030360181** con la compagnia Allianz Global Corporate & Specialty SE

Tale polizza assicurativa garantisce una specifica copertura in relazione al rimborso di danni causati ai pazienti mediante le attività dello studio clinico durante l'intera durata dello studio, coprendo la responsabilità civile sia dello Sperimentatore sia del Promotore, senza escludere alcun danno che possa essere involontariamente causato da incidenti e/o attribuibile a negligenza, imprudenza o imperizia.

Tuttavia, mentre il Promotore rimane responsabile verso i pazienti coinvolti nello studio, il centro risarcirà il Promotore per qualsiasi responsabilità, perdita, danno, costo, tra cui le parcelle degli avvocati, dovute a una richiesta di risarcimento da parte di terzi ("Perdite") nel grado in cui tali danni derivino dalla mancata osservanza da parte dello Sperimentatore o dei suoi collaboratori del Protocollo dello studio o da altra cattiva condotta, negligenza, noncuranza o condotta errata a livello medico o comunque professionale da parte da parte dello Sperimentatore o dei suoi collaboratori.

ART. 9. – Decorrenza della convenzione

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

La data di termine della Sperimentazione è

according to current regulations and laws, has entered into an appropriate insurance policy of civil liability against potential death and any other temporary and/or permanent disablement regarding the health of any patient involved in the Trial or any other damage to persons, indemnifiable and ascribable to public liability of all subjects participating in the Trial.

To such purpose the Promoter has entered into the Clinical Study Liability Insurance Policy n. **030360181** with the company with the Company Allianz Global Corporate & Specialty SE

Such insurance policy will grant specific cover in connection with the reimbursement of damages caused to any patient by the clinical trial activities throughout the entire duration of the Trial, thus covering any civil liability of both Investigator and Promoter, without excluding any damage which may be unintentionally caused by accident e/o be attributed to negligence, imprudence or inexperience.

However, while Promoter remains liable towards the patients involved in the Trial, the Site will indemnify Promoter for any liabilities, losses, damages, costs, including reasonable attorney fees, resulting from a claim by a third party ("Losses") to the extent such Losses are the result of the failure of the Institution or its employees, including the Investigator, to comply with the Study protocol or medical or other professional malpractice, negligence, recklessness or willful misconduct by the Institution or its employees.

ARTICLE 9 – Effective Date of the agreement

The parties agree that the present deed will come into effect from the date of the last signature thereto, and will remain in force until the investigational site at the Institution is closed.

The approximate date of termination of the



<p>prevista indicativamente entro 29 giugno 2019.</p>	<p>trial is anticipated for June 29th 2019.</p>
<p align="center"><u>ART. 10. - Recesso - Interruzione anticipata</u></p> <p>Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata 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 effettivamente maturati fino a quel momento.</p>	<p align="center"><u>ARTICLE 10 – Withdrawal - Early Termination</u></p> <p>Each of the parties to the present agreement reserves the right to withdraw from the Agreement at any time, subject to giving 30 days' written notice. This notice will be sent by registered letter with acknowledgement of receipt and will come into effect upon receipt thereof by the other party.</p> <p>Each of the parties to the present agreement also reserves the right to discontinue the Trial with immediate effect for serious, documented breaches by the other Party and at any time if it has a valid, documented reason to believe that the continuation of the Trial may pose an unacceptable risk to the patients involved. In such a case, the Investigator and/or the Institution will bring all activities which have not yet been completed to a close, working to ensure the maximum level of patient protection.</p> <p>On the occurrence of early discontinuation of the Trial, the Promoter will reimburse the Institution for any expenses incurred and will pay the amounts which have become due up to that time.</p>
<p align="center"><u>ART. 11. - Registrazione e bolli</u></p> <p>Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.</p>	<p align="center"><u>ARTICLE 11 – Registration and Stamp Duty</u></p> <p>The present deed is subject to registration only in the case of use. Stamp duty is payable by the Promoter.</p>
<p align="center"><u>ART. 12. – Foro competente e normativa applicabile</u></p> <p>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.</p>	<p align="center"><u>ARTICLE 12 – Competent Court and Applicable Law</u></p> <p>The present agreement is subject to Italian law. For any dispute arising from the application and interpretation of the present agreement, the Court of Catania will be exclusively competent, with the express exclusion of any other Court, general or optional.</p>
<p align="center"><u>Art. 13.– Modifiche ed integrazioni</u></p> <p>Eventuali modifiche alla presente</p>	<p align="center"><u>ARTICLE 13 – Amendments and Additions</u></p> <p>Any changes to the present agreement may</p>

<p>convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.</p> <p>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.</p>	<p>only be made, subject to prior agreement between the parties, by the drafting of specific written amendments.</p> <p>The parties mutually acknowledge that the contract has been negotiated in all its parts and that therefore the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Civil Code are not applicable.</p>
<p><u>Art. 14. – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle parti</u></p> <p>Il Promotore e l’Azienda concordano che le previsioni di cui alla presente convenzione non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto on reso dal Promotore.</p> <p>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.</p> <p>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 organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un’attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.</p> <p>L’Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.</p>	<p><u>ARTICLE 14 – Prevention of Corruption, Observance of Laws and Obligations of the parties</u></p> <p>The Promoter and the Institution agree that the provisions of the present agreement do not constitute, nor may they constitute, an incentive or payment for any intention - past, present, or future - to prescribe, manage, advise, purchase, pay, reimburse, authorize, approve, or provide any product or service sold or made available by the Promoter.</p> <p>The Institution recognises that any support and/or payment by the Promoter is and will remain independent of any decision by the Institution regarding the selection of the medicinal products made by the physicians and/or pharmacists who work for and at the Institution.</p> <p>The parties agree that they will not pay or promise to pay and/or authorise payment, directly or indirectly, in any amount, nor will they give or promise to give or authorise the donation of any items of value to any public official, doctor or person associated with a healthcare organisation with a view to obtaining or maintaining a business activity or securing an improper advantage for the Promoter.</p> <p>The Institution declares and guarantees that it will comply with applicable Italian anti-corruption legislation.</p>

Letto, approvato e sottoscritto/
Read, approved and signed

Per l'ARNAS Garibaldi:
For the Institution ARNAS Garibaldi:

Il Commissario/The Commissioner

Dr. Giorgio Giulio Santonocito

Data:/Date: _____

Firma:/Signature: _____

Per il Promotore/CRO: INC Research S.r.l.
For the Promoter /CRO: INC Research S.r.l.

il Legale Rappresentante/Procuratore/
the Legal Representative/Proxy

Dr. Franca Maria Riganti

Data:/Date: 07 MAY 2018

Firma:/Signature: Franca Maria Riganti

Per presa visione ed accettazione
Lo Sperimentatore Principale
Dr. Roberto Bordonaro

Data:/Date: _____

Firma:/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./

Template adopted in Council Decree N° 01360 of 16/07/2013. Any amendment/addition to the present document must be duly highlighted and the points to be amended/added must be individually and expressly approved by the Institutional facilities responsible