



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1244

del 06/12/2024

Presa d'Atto della Convenzione sottoscritta tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Astanteria MCAU e la Società Medpace Clinical Research LLC, per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Studio in estensione in aperto di Olezarsen (ISIS 678354-CS15) somministrato per via sottocutanea a pazienti con grave ipertrigliceridemia (SHTG)." Protocollo: ISIS 678354-CS15 - Codice Eudract 2022-501999-26-00  
Sperimentatore: Prof. Angelo Baldassare Cefalù.

**DIREZIONE GENERALE**

**Area Gestione Economico - Finanziaria**

**Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi**

**Grazia Scalici**

NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità

**Non comporta ordine di spesa**

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Responsabile proponente

**La Direttrice Generale**

**Dott.ssa Maria Grazia Furnari**

nominato con D.P. n. 324/Serv.1°/S.G. del 21/06/2024

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92

così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Sergio Consagra e del Direttore Sanitario Prof. Alberto Firenze

Svolge le funzioni di segretario verbalizzante

Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 1244 del 06/12/2024

LA DIRETTRICE GENERALE

- PRESO ATTO** che presso l'AIFA è stato istituito il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali e ricostituito con il Decreto del Ministro della Salute del 27/05/2021, garante dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali;
- PRESO ATTO** dell'entrata in vigore in data 31/01/2022 del nuovo Regolamento (EU) n. 536/2014 del Parlamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;
- VISTI** il Decreto 26 gennaio 2023 recante: "individuazione di quaranta comitati etici territoriali (di seguito indicato con DM 40 CET);
- il Decreto del 27 gennaio 2023, del Ministero della Salute recante misure relative all'individuazione e competenze dei Comitati Etici Territoriali;
- il Decreto 30.01.2023 recante: "definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali";
- PRESO ATTO** che, con delibera n. 916 del 30/06/2023 e ss.mm.ii., è stato istituito il CET (Comitato Etico Territoriale) e la Segreteria Tecnico Scientifica, in applicazione al Decreto Regionale n. 541/2023;
- che con delibera n. 1072 del 03/08/2023 è stato recepito il D.A. dell'Assessorato Salute RS n. 746 del 25/07/2023, successivamente integrato dalla nota n. 57116 "corretta applicazione art. 2 commi 5e 6";
- DATO ATTO** che il Promotore ha ricevuto il 26/08/2024 il Provvedimento AIFA con il parere favorevole del CE Area Sud Ovest Veneto che autorizza l'avvio della conduzione della sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Studio in estensione in aperto di Olezarsen (ISIS 678354-CS15) somministrato per via sottocutanea a pazienti con grave ipertrigliceridemia (SHTG)." Protocollo: ISIS 678354-CS15 - Codice Eudract 2022-501999-26-00 Sperimentatore: Prof. Angelo Baldassare Cefalù;
- VISTO** il Contratto sottoscritto, allegato 1, come parte sostanziale e integrante, per la conduzione della sperimentazione clinica avente ad oggetto il Protocollo ISIS 678354-CS15;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

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

DELIBERA

Di prendere atto della sottoscrizione della Convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Astanteria MCAU e la Società Medpace Clinical Research LLC, per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Studio in estensione in aperto di Olezarsen (ISIS 678354-CS15) somministrato per via sottocutanea a pazienti con grave ipertrigliceridemia (SHTG)." Protocollo: ISIS 678354-CS15 - Codice Eudract 2022-501999-26-00 Sperimentatore: Prof. Angelo Baldassare Cefalù;

di prendere atto che i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello Studio, verranno ripartiti in conformità all'art. 4 - Aspetti economici- finanziari – del Regolamento Aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi Osservazionali, delle Sperimentazioni cliniche, dei Dispositivi Medici e delle Iniziative di Ricerca afferenti all'AOUA approvato con Delibera n. 62 del 19/01/2024.

Il Direttore Sanitario  
Prof. Alberto Firenze

Il Direttore Amministrativo  
Dott. Sergio Consagra

La Direttrice Generale  
Dott.ssa Maria Grazia Furnari



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Il Segretario Verbalizzante  
Grazia Scalici

**PUBBLICAZIONE**

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 08/12/2024 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da \_\_\_\_\_

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il \_\_\_\_\_

**DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO**

Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

**ESECUTIVA**

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

**IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA**

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

**ESTREMI RISCONTRO TUTORIO**

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data \_\_\_\_\_ prot. n. \_\_\_\_\_

**SI ATTESTA**

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal \_\_\_\_\_

Il Funzionario Responsabile

**CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI "Studio in estensione in aperto di Olezarsen (ISIS678354) somministrato per via sottocutanea a pazienti con grave ipertrigliceridemia (SHTG)"**

TRA

**Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo** (d'ora innanzi denominato/a "**Ente**"), con sede legale in Via del Vespro n. 129, 90127 Palermo - Italia, C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Commisario Straordinario, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto (d'ora innanzi denominato il "**Contratto**")

E

**Medpace Clinical Research LLC**, con sede legale in USA, C.F. n. LLC81-4138570, in persona del proprio firmatario autorizzato, Dr. Laura Omoboni, Executive Director, Clinical Trial Management (d'ora innanzi denominata "**CRO**"), che agisce in nome e per conto/in nome proprio e per conto di/nell'interesse di Ionis Pharmaceuticals, Inc. (d'ora innanzi denominato "**Promotore**"), in forza di idonea delega/mandato/procura conferita in data 31 maggio 2023

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "**la Parte/le Parti**"

Premesso che:

A. è interesse del Promotore effettuare, ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014 (di seguito "**Regolamento**"), la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio in estensione in aperto di Olezarsen (ISIS678354) somministrato per via sottocutanea a pazienti con grave ipertrigliceridemia (SHTG)" (di seguito "**Sperimentazione**"), avente ad oggetto il Protocollo ISIS 678354-CS15 versione

**CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS "An Open-Label Extension Study of Olezarsen (ISIS 678354) Administered Subcutaneously to Patients with Severe Hypertriglyceridemia (SHTG)"**

BETWEEN

**Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo** (hereinafter the "**Entity**"), headquartered in Via del Vespro n. 129, 90127 Palermo - Italia, tax code and VAT no. 05841790826, through its Extraordinary Commissioner Dr. Maria Grazia Furnari, with the powers to enter into this agreement (hereinafter the "**Agreement**")

AND

**Medpace Clinical Research LLC**, headquartered in USA, tax code no. LLC81-4138570, through its authorized signatory, Dr. Laura Omoboni, Executive Director, Clinical Trial Management (hereinafter the "**CRO**"), acting in the name and on behalf of/in the interests of Ionis Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter the "**Sponsor**"), by virtue of the authority/mandate/power of attorney granted on 31 May 2023

hereinafter individually/collectively "**the Party/the Parties**"

Whereas:

A. the Sponsor is interested, pursuant to Regulation (EU) no. 536/2014 (hereinafter the "**Regulation**"), in conducting the clinical trial entitled: "An Open-Label Extension Study of Olezarsen (ISIS 678354) Administered Subcutaneously to Patients with Severe Hypertriglyceridemia (SHTG)" (the "**Trial**"), relating to the Protocol ISIS 678354-CS15 original version no.

originale n. 1.0 del 26 settembre 2022e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "**Protocollo**"), codice EudraCT n. 2022-501999-26-00 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Dott. Angelo Baldassarre Cefalù in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "**Sperimentatore principale**"), afferente al UOC Astanteria MCAU di seguito "**Centro di sperimentazione**").

- B. il Promotore ha individuato quale referente scientifico per la parte di propria competenza il dott. Richard Lee. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- C. il Centro di sperimentazione possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della Sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;
- D. lo Sperimentatore Principale ed i suoi diretti collaboratori, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso (di seguito "Co-sperimentatori"), così come tutti gli altri soggetti che svolgano qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore Principale sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;
- E. salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente

1.0 of 26<sup>th</sup> September 2022 as amended, duly approved (the "**Protocol**"), EudraCT code no. 2022-501999-26-00 at the Entity, under the responsibility of Dr. Angelo Baldassarre Cefalù as the scientific Director of the trial covered by this Agreement (the "**Principal Investigator**"), at U.O.C.: Astanteria MCAU (the "**Trial Centre**");

- B. Sponsor has appointed Dr. Richard Lee as its scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity;
- C. the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is a suitable facility for the Trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;
- D. the Principal Investigator and his/her direct healthcare staff qualified according to the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of it (hereinafter "Co-investigators"), as well as all other individuals playing any part in the Trial under the supervision of the Principal Investigator are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with the current regulations regarding the conflict of interest;
- E. except where agreed eventually, subsequently, otherwise in writing by

concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;

F. l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;

G. la Sperimentazione è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento in data 26 agosto 2024 che include il parere emesso dal Comitato Etico Area Sud Ovest Veneto del 7 Agosto 2024;

H. ai sensi dell' art. 76 del Regolamento e delle disposizioni nazionali applicabili, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato all'art. 8 del presente Contratto.

Tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

#### **Art. 1 – Premesse**

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

#### **Art. 2 – Oggetto**

2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti,

the Parties, the Entity shall only conduct the Trial on its own facilities;

F. Although the Entity does have equipment suitable to execute the Trial, it will receive, on free loan from the Sponsor in accordance with the Italian Civil Code, the equipment and/or goods that are essential for the successful outcome of the Trial, as listed in Article 5 of this Agreement;

G. the Trial has been duly authorized in accordance with Chapter II of the Regulation, subject to the provision of national AIFA authorization uploaded on the EU portal pursuant to art. 80 of the Regulation on 26 August 2024, which includes the opinion issued by the Ethics Committee Area Sud Ovest Veneto of 7 August 2024;

H. in accordance with art. 76 of the Regulation and the applicable national provision, Sponsor took out an insurance policy as described in Article 8 below.

In consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:

#### **Art. 1 – Recitals**

1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and all the annexes including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.

#### **Art. 2 – Subject of the agreement**

2.1 The Sponsor hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent

nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore Principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore Principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella Sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), con le modalità previste dall'art. 38 del Regolamento (UE) n. 536/2014,, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare prontamente il Comitato Etico, l'Autorità Competente ed i centri di sperimentazione, oltre che i partecipanti alla Sperimentazione in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla

amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.

2.2 The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws applicable to clinical drugs trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.

2.3 The Trial shall also be conducted in accordance with the principles of the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Helsinki Declaration, the current rules of good clinical practice, and in accordance with the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.

2.4 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.

2.5 The Sponsor and the Principal Investigator, having an obligation to protect patients' safety, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), in the manner provided for by art. 38 of Regulation (EU) 536/2014, subject to the Sponsor's obligation to promptly inform the Ethics Committee, the Competent Authority and the trial centers as well as the participants in the Trial, of any new events, the measures taken, and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws. The Sponsor,

vigente normativa. Il Promotore, se informato dallo Sperimentatore Principale di un evento avverso grave, comunicherà tempestivamente alle autorità regolatorie tramite la banca dati elettronica tutte le reazioni sospette avverse gravi e inattese nei termini di cui al comma 2 dell'art. 42 del Regolamento (UE) n. 536/2014, anche mediante segnalazione ai sensi del comma 3.

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'inclusione competitiva dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 1 soggetto, con il limite del numero massimo di 700 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "trial master file") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione inclusa la Regolamentazione Europea N° 536/2014 (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione, rendendo previamente anonimi i dati.

if informed by the Principal Investigator of a serious adverse event, will promptly communicate to the regulatory authorities via the electronic database all the serious and suspected adverse events within the terms referred to in paragraph 2 of art. 42 of Regulation (EU) 536/2014, also by reporting pursuant to paragraph 3.

2.6 As the Trial involves the competitive inclusion of patients, the Entity expects to include approximately 1 patient, with a global maximum of 700 patients eligible for the Trial, and limited to the terms provided for by the Sponsor. The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Trial Centre, apart from patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will timely notify the Entity accordingly.

2.7 The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the *trial master file*) for the period of time as specified in the applicable laws including the Regulation (EU) N° 536/2014 (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor is obligated to inform the Trial Centre of the expiry of the mandatory conservation period. At the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period, anonymizing the data in advance.

2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale, ove applicabile. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016 (di seguito "RGPD"), l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato RGPD ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore Principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

### **Art. 3 – Sperimentatore Principale e Co-sperimentatori**

3.1 Lo Sperimentatore Principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione da collaboratori diretti, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso nonché dal personale, sanitario e non sanitario, incaricati dall'Ente, Co-sperimentatori ed altro personale, i quali tutti opereranno sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale per gli aspetti relativi alla Sperimentazione; essi dovranno essere qualificati per la conduzione della Sperimentazione, ed aver ricevuto preventivamente adeguata formazione secondo

2.8 The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of digitalisation (or dematerialisation) to conserve the documentation, if applicable. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) No. 2016/679 (herein after "GDPR"), the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said GDPR and shall carry out any security checks as required by the applicable regulation to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.

2.9 The Sponsor, the Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and by the Competent Authority.

### **Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators**

3.1 The Principal Investigator shall be supported in the execution of the Trial by direct collaborators, qualified according to the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of it as well as by the healthcare and non-healthcare personnel engaged by the Entity, Co-Investigator and other personnel, all of whom will operate under the responsibility of the Principal Investigator for all aspects pertaining to the Trial, they will have to be qualified to conduct the Trial, and have previously received adequate training in accordance with the

la normativa vigente dal Promotore ciascuno di essi dovrà aver manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione. L'Ente individua nella persona del Dott. Andrea Pasquale, Dirigente Farmacista, il referente per la gestione delle sperimentazioni cliniche presso la U.O.C. di Farmacia, delegando allo stesso la possibilità di indicare un eventuale suo back up nel caso di assenza.

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore Principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra il CRO e l'Ente. Il Promotore e la CRO sono estranei a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore Principale e, i Co-sperimentatori, e tutto l'altro personale partecipante alla Sperimentazione restando il Promotore e la CRO quindi sollevato da qualsiasi pretesa che costoro dovessero avanzare in relazione alla Sperimentazione.

3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto a quanto previsto dall'art. 7 del Regolamento, nonché dall'art. 6, comma 4 del D. Lgs. 14 maggio 2019, n. 52, come modificato dall'art. 11-bis della L. 17 luglio 2020, n. 77, di conversione del D.L. 19 maggio 2020, n. 34 ("Decreto Rilancio").

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore Principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto e segnalandolo nella banca dati elettronica europea. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore Principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente

applicable law, by the Sponsor and each of them must have declared their willingness to take part in the Trial. The Entity identifies Dr. Andrea Pasquale, Pharmacist Manager, as the contact person for the management of the Trial at the Entity's Pharmacy Department, who shall indicate a possible back up in case of his absence.

3.2 The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical drug trials.

3.3 This Agreement is made between the CRO and the Entity. The Sponsor and CRO are extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator and the Co-investigators, and all other personnel participating in the Trial and thus the Sponsor and CRO are indemnified in respect of any claim that they may make in relation to the Trial.

3.4 In relation to the Trial covered by this Agreement, the Parties acknowledge that they have complied with the provisions of Art. 7 of the Regulation as well as art. 6, paragraph 4 of Legislative Decree no. 52 of 14 May 2019, as amended by art. 11-bis of Law no. 77 of 17 July 2020, converting Legislative Decree no. 34 of 19 May 2020 ("Decreto Rilancio").

3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor in writing and indicate the name of a replacement and reporting it in the European electronic database. The named replacement must be approved by the Sponsor and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that they will accept the terms and conditions of this Agreement and that they will agree to

<p>Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore Principale, lo sperimentatore indicato dall'Ente garantisce la necessaria continuità dell'attività sperimentale.</p> <p>Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.</p> <p>3.6 Lo Sperimentatore Principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche e protezione dei dati per il trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali come successivamente declinato all'art. 11.</p> <p>3.7 Lo Sperimentatore Principale ha l'obbligo di registrare e documentare, dettagliatamente tutti gli eventi avversi ed eventi avversi gravi e di darne comunicazione al Promotore nei termini indicati nel Protocollo e come previsti dalla legislazione vigente. Inoltre lo Sperimentatore Principale deve fornire ogni altra informazione clinica di rilievo indicata nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabile all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazione clinica di medicinali.</p> <p>3.8 L'Ente garantisce il corretto svolgimento della Sperimentazione da parte dello Sperimentatore Principale e del personale posto sotto la sua responsabilità secondo i più elevati standard di diligenza. In particolare:</p> <p>3.8.1 Lo Sperimentatore Principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati</p>	<p>respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Entity shall carry out the necessary continuity in the Trial activities.</p> <p>If the Sponsor does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor/CRO may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.</p> <p>3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative in accordance with the current laws on clinical trials and data protection for the processing of personal data in accordance with the current Italian and EU laws on data protection and as outlined in Article 11 below.</p> <p>3.7 The Principal Investigator is obliged to register and document, in detail of all adverse events and serious adverse events and to report them to the Sponsor/ within the terms set forth in the Protocol and as established by current legislation.</p> <p>Furthermore, the Principal Investigator, has to provide any other clinical information indicated in the Protocol (e.g: pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.</p> <p>3.8 The Entity guarantees the correct performance of the Trial by the Principal Investigator and the personnel under his responsibility in accordance with the highest standards of diligence. In particular:</p> <p>3.8.1 The Principal Investigator shall keep all of the Case Report Forms (CRF),</p>
---	--

(Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della Sperimentazione.

3.8.2 Lo Sperimentatore Principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. Cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore Principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore Principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing e di ispezioni presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/*audit* relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/*audit*.

duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case they shall be delivered promptly in accordance with the GCP, by the date indicated in the Trial Protocol.

3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor by the date indicated in the trial Protocol.

3.8.3 To verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor and inspections by the Competent Authorities, including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.

3.8.4 The Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing and inspections at the Trial Centre by the Sponsor and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial.

3.9 The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection/*audit* in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorise the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the inspection/*audit*.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

3.11 L'Ente ed il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs 14 maggio 2019 n. 52.

#### **Art. 4 – Medicinali Sperimentali Materiali e Servizi**

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, il/i prodotto/i farmaceutico/i oggetto della Sperimentazione (Olezarsen (ISIS 678354))e, gli altri farmaci previsti dal protocollo, ove previsti, in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), e a provvedere con oneri a proprio carico alla fornitura dei medicinali ausiliari e della terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di Sperimentazione, qualora inclusa, secondo il Protocollo di Sperimentazione, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione. Le quantità dei Medicinali Sperimentali, dei medicinali ausiliari e della terapia di background a carico del Promotore devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata. La

3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.

3.11 The Entity and the Sponsor guarantees that the biological samples (blood, urine, saliva etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial covered by this Agreement shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from the patient (or the parent/legal guardian), to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of legislative decree 52 of 14 May 2019.

#### **Art. 4 - Trial Drugs Materials and Services**

4.1 The Sponsor shall provide the Entity, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of the pharmaceutical product/s relating to the Trial (Olezarsen (ISIS 678354)) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol, if any, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, para. 3 Table I, including the drugs to be used in association or combination, whenever the object of the study relates to such an association or combination (the "Trial Drugs"), and to provide at its own expense the supply of auxiliary medicines and the background therapy, that is the therapeutic standard for the pathology subject of the Trial, if included, according to the Trial Protocol, in the comparison among the different therapeutic strategies being tested. The quantities of Trial Drugs, auxiliary medicines and background therapy charged to the Sponsor must be adequate to the number of cases treated. The receipt and tracking of drugs must take place with the

ricezione e il tracciamento dei farmaci dovranno avvenire con la registrazione dei lotti. Restano a carico dell'Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto. Il Promotore si impegna altresì a fornire con oneri a proprio carico ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "**Materiali**" nonché gli esami di laboratorio, diagnostici o di monitoraggio richiesti dal Protocollo e inerenti l'utilizzo dei Medicinali Sperimentali o gli obiettivi primari e secondari della Sperimentazione (di seguito, "**Servizi**").

4.2 Al ricorrere delle condizioni previste dalla normativa vigente in materia di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, con particolare riguardo alla dichiarazione di Helsinki e alle buone prassi in materia di continuità terapeutica, il Promotore si impegna, laddove applicabile e salvo motivi in contrario da precisarsi per iscritto, a rendere disponibile il farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della Sperimentazione oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto un beneficio clinico dal farmaco, valutato in base al giudizio dello Sperimentatore Principale (indipendentemente dall'applicabilità o meno del D. M. 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"). Nei pazienti con beneficio clinico la fornitura del farmaco sarà proseguita fino a quando esso non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica. In accordo con la Dichiarazione di Helsinki l'informazione circa la disponibilità all'accesso post-trial da parte dello Sponsor dovrà essere, resa palese ai partecipanti alla Sperimentazione nei documenti di consenso informato.

4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell'Ente all'attenzione del Dott. Andrea Pasquale, che provvederà alla loro registrazione, appropriata

registration of the batches. Background therapies not included in the comparison therapeutic strategies remain the responsibility of the Entity. Sponsor, also, undertakes to provide, at its own expenses, any other materials necessary for the execution of the Trial (the "**Materials**") as well as laboratory, diagnostic or monitoring tests required by the Trial Protocol and relating to use of the Trial Drugs or primary and secondary objectives of the Trial (hereinafter "**Services**")

4.2 Upon fulfilment of the conditions laid down in the current regulations on the therapeutic use of drugs undergoing clinical trials, with particular regard to, the Declaration of Helsinki and good practice in the field of therapeutic continuity, Sponsor agrees, where applicable, and unless reasons to the contrary (to be specified in writing), to make the Trial Drug for the clinical Trial available at the end of the Trial beyond the follow up period, for patients who have obtained a clinical benefit from the Trial Drug, assessed according to the judgment of the Principal Investigator (regardless of whether or not the Ministerial Decree of 7 September 2017 "Regulation of the therapeutic use of investigational medicinal product "). In patients with clinical benefit, the supply of the drug will be continued, until it is available through ordinary dispensing channels, in order to ensure therapeutic continuity. In accordance with the Declaration of Helsinki the information about the availability of post-trial access by the Sponsor should be made known to the Trial participants in the informed consent documents.

4.3 The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor to the Pharmacy of the Entity, for the attention of Dr Andrea Pasquale, which will record them, store them appropriately and

conservazione dispensazione ai pazienti, eventuale allestimento a mezzo del personale dell'UFA, contabilizzazione e stoccaggio in caso di resi fino al ritiro da parte della CRO e/o distruzione, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente. La farmacia si impegna a fornire assistenza allo Sponsor/CRO durante le visite di inizio studio, di monitoraggio e chiusura del centro presso l'Ente, fornendo tutte le certificazioni necessarie a garantire la corretta conservazione dei Medicinali Sperimentali loro affidati ed eventuale smaltimento.

4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di Protocollo, Sperimentatore Principale e Centro di Sperimentazione interessato).

4.5 L'Ente, lo Sperimentatore Principale e il personale sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali, i Materiali e i Servizi forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

#### **Art. 5 – Comodato d'uso (ove applicabile)**

5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo/gli strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo "**Strumento**"):

deliver them to Trial participants, prepare them through its Antiblastic Drugs Department, account and store them in case of returns in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations. The Pharmacy undertakes to provide assistance to the Sponsor/CRO during the Trial initial visits, monitoring and closure of the Trial at Entity by providing all the certifications necessary to guarantee the correct conservation of the entrusted Trial Drugs and eventual disposal.

4.4 The Trial Drugs shall be accompanied by an adequate transport note addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator and Trial Centre).

4.5 The Entity, the Principal Investigator and the personnel under the responsibility of the Principal Investigator shall use the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor exclusively in the context of, and to conduct the Trial. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Trial Drugs, Materials and Services supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.

4.6 All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion of the Trial will be collected by the Sponsor (or its representative) and will subsequently be disposed of at the Sponsor's expense.

#### **Art. 5 – Loan (if applicable)**

5.1 The Sponsor hereby grants on free loan to the Entity, who accepts pursuant to Articles 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the instrument(s) further described below, together with the relevant materials (the "**Instrument**"):

Tablet	G450	Mason	Yprime	EUR 479.30
Palmare	D450	Mason	Yprime	EUR 332.85

Resta inteso che gli Strumenti sono già presenti presso l'Ente come richiesto per partecipazione dell'Ente al Prot. ISIS 678354-CS5, nell'ambito del quale è stato stipulato un contratto tra le Parti. La fornitura di tali Strumenti è dunque estesa all'intera durata della presente Sperimentazione, tutte clausole relative al presente articolo 5 rimangono in vigore.

La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Ente.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

5.2 Si richiede che gli Strumenti forniti in dotazione abbiano caratteristiche tali, e in particolare siano configurati in modo da rispettare i seguenti requisiti:

- cifratura fisica degli hard disk o, ove non fosse possibile, predisposizione del device per blocco da remoto e cifratura logica dei files;
- accesso agli Strumenti tramite autenticazione con password;
- sistema operativo dotato di supporto attivo per updates/patches.

Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo/Gli

Tablet	G450	Mason	YPrime	EUR 479.30
Palmare	D450	Mason	YPrime	EUR 332.85

It being understood that the Instruments are already present at the Entity, as required for the Entity's participation in the Prot. ISIS 678354-CS5, in which an agreement has been signed by the Parties. This supply of the Instruments is therefore extended to the entire duration of this Trial, all the clauses relating to this Article 5 remain.

By law, the ownership of the Instrument shall not be transferred to the Entity. The loan will start from the date of delivery of the Instrument(s) and will terminate on completion of the Trial, when the Instrument(s) will be returned to the Sponsor at no additional cost to the Entity.

The Parties also agree that any other Instruments that may be considered necessary during the course of the Trial will be granted on free loan, if the terms and conditions are met, in accordance with the provisions of this Agreement. The Entity and the Sponsor shall make a specific agreement with regard to the loan, or an addendum/amendment to this Agreement, if the Instruments are supplied after this Agreement has been made.

5.2 It is requested that the Instrument(s) supplied have the following characteristics, and in particular that they be configured so as to comply with the following requirements:

- physical encryption of hard disks or, if not possible, predisposition of the device for remote lock and logical encryption of files;
- access to the Instrument(s) through authentication with password;
- operating system with active support for updates/patches.

The Instrument(s) in question shall be accompanied by a declaration of conformity

Strumento/i in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione qualora lo Strumento abbia un'azione diretta sul paziente o su altri macchinari presenti nell'Ente da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato del Promotore, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento/i e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.

5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.

5.5 Il Promotore terrà a proprio carico ogni onere e responsabilità in relazione ad eventuali danni che dovessero derivare a persone o cose in relazione all'uso dello Strumento in oggetto, secondo le indicazioni del Protocollo e le istruzioni del produttore, qualora dovuti a vizio della stessa, fatto quindi salvo il caso in cui tali danni siano causati da dolo e/o colpa grave dell'Ente, dello Sperimentatore Principale o dalle

with the European regulations and directives. The Instrument(s) in question shall be inspected, if the Instrument has a direct action on the patient or on other instruments present at the Entity, by the Entity's technicians, in the presence of a representative of the Sponsor, by agreement, in order to check their correct installation and functionality, and compliance with the current regulations. Appropriate documents confirming delivery will be prepared at the time of delivery of the material supplied on loan by the Sponsor to the Entity.

5.3 The Sponsor is responsible for transporting and installing the Instrument(s) and will supply, at its own care and expense, the technical assistance necessary for its operation, together with any consumables needed for its use, at no additional cost to the Entity.

5.4 In accordance with the technical manual for the Instrument the Sponsor shall, at its own care and expense and in collaboration with the Principal Investigator, carry out all the technical works necessary for the proper functioning of the Instrument(s), such as quality checks, calibration and periodic safety inspections. In the case of malfunctioning or faults in the Instrument, which are promptly reported by the Principal Investigator, the Sponsor shall, either directly or using specialised personnel, carry out the corrective maintenance, repairs or substitute the damaged equipment with an identical Instrument.

5.5 The Sponsor will bear all charges and responsibilities in relation to any damage that may arise to people or things in relation to the use of the Instrument in question, in accordance with the Protocol and manufacturer's instructions except in the event that such damage is caused by wilful misconduct and/or gross negligence of the Entity, the Principal Investigator, or the

persone sotto la sua responsabilità. A tal fine verrà apposta sullo/gli Strumento/i apposita targhetta od altra idonea indicazione della proprietà.

5.6 Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

5.7 Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello/gli Strumento/i qualora lo/gli stesso/i venga/no utilizzato/i in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto.

5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello/gli Strumento/i, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'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 smaltimento l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore Principale al Promotore.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto o l'omissione

personnel under the responsibility of the Principal Investigator or the Entity. To this end, a specific plate or any suitable sign indicating its ownership will be affixed.

5.6 The Instrument(s) will be used by the personnel of the Entity and/or by the patients solely for the purposes of the Trial, in accordance with the Protocol. The Entity shall keep and store the Instrument(s) with reasonable diligence and necessary care and will not use it/them for any purpose other than the one indicated above, nor will it transfer the use of the Instrument(s) to a third party, not even temporarily, nor allow it/them to be used for free or for payment, and shall return the Instrument(s) to the Sponsor in the condition in which it/they was/were delivered, except for normal wear and tear from use.

5.7 The Sponsor may demand the immediate return of the Instrument(s) if it/they is/are used improperly or in a way that differs from the provisions of this Agreement.

5.8 If the Instrument(s) is lost, stolen or mislaid the Entity shall, as soon as it becomes aware of the incident, make a formal complaint to the relevant public authority and shall inform the Sponsor of the incident at the same time. In all other cases of damage or disposal the Entity will inform the Sponsor as soon as it becomes aware of the incident. Any fraudulent or unauthorised use must be reported immediately by the Principal Investigator to the Sponsor.

In the case of irreparable damage or theft of the Instrument(s) the Sponsor shall arrange to replace it/them at no additional cost to the Entity unless the event was caused by the

derivi da dolo dell'Ente, dello Sperimentatore Principale o dal suo personale.

5.9 Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/genitori/tutori legali (es. Diari elettronici), il Promotore riconosce che l'Ente è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte dei soggetti che partecipano allo studio, il Promotore provvederà a proprie spese alla sostituzione dello/degli Strumento(i); l'Ente si farà carico della consegna dello/degli Strumento(i) al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dalla Sperimentazione; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dello/degli Strumento(i) da parte dei soggetti che partecipano alla Sperimentazione.

5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

#### **Art. 6 – Corrispettivo**

6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 13.325 per paziente come meglio dettagliato nel Budget qui allegato

6.2 Il Promotore, tramite la CRO, si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti, dopo che lo Sponsor

Entity's, Principal Investigator's, or his/her personnel's or intentional acts or omissions.

5.9 With regard to Instruments that may be handled or managed directly by the patient/parents/legal guardians (such as electronic diaries) the Sponsor acknowledges that the Entity declines all liability for any tampering, damage or theft of the Instruments caused by the patients/parents/legal guardians. In the event of faults and/or loss of the Instrument(s) by the patients taking part in the Trial, the Sponsor shall replace the Instrument(s) at its own expense; the Entity is responsible for delivering the Instrument(s) to the recipient, and for registering and delivering the instructions from the Sponsor and for collecting the Instrument(s) if the patient exits the Trial for any reason; the Entity is also responsible for promptly informing the Sponsor if the equipment is not returned by the patients taking part in the Trial.

5.10 Authorisation for the free loan of the Instrument(s) has been granted by the Entity in accordance with its own internal procedures.

#### **Art. 6 – Remuneration**

6.1 The remuneration agreed for each eligible patient and who has completed the trial treatment according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of the Trial and the costs to cover all the related activities, is € 13,325 per patient as specified in more detail in the Budget annexed.

6.2 The Sponsor, through CRO, will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties, after Sponsor has

abbia approvato il pagamento. La CRO, in qualità di agente di pagamento del Promotore, effettuerà i pagamenti con i fondi forniti dal Promotore. Il budget contenuto nell'Allegato A è comprensivo di tutte le imposte applicabili.

I compensi relativi alla Farmacia (dettagliati nell'allegato A) verranno fatturati separatamente, gli importi verranno rendicontati in base alle attività svolte.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte. Al completamento o alla risoluzione del presente Contratto, in nessun caso la CRO sarà obbligata a pagare le fatture presentate dopo la scadenza del periodo di tempo per la presentazione delle fatture definitive di cui all'Allegato A.

L'Ente e l'Investigatore Principale dichiarano che né l'Investigatore Principale né l'Ente sono cittadini o residenti degli Stati Uniti, o società o partnership che è ed è stata trattata come una società o partnership statunitense, e che tutti i pagamenti che l'Ente riceve ai sensi del presente Contratto saranno destinati a servizi resi al di fuori degli Stati Uniti. Nel caso in cui le leggi fiscali richiedano una trattenuta, la Parte legalmente responsabile sarà responsabile per le trattenute.

6.3 Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A ,

approved the payment. CRO, as Sponsor's payment agent, shall make payments from funds provided by Sponsor. The budget contained in Annex A is inclusive of all applicable taxes.

Pharmacy fees (detailed in Annex A) will be invoiced separately, the amounts will be reported on the basis of the activities performed. .

The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget, on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol, and in the presence of the duly completed CRF/eCRF duly compiled and validated by the Sponsor based on the activities carried out. Upon completion or termination of this Agreement, in no event shall CRO be obligated to pay any invoices submitted after the time period for submitting final invoices set forth in the Annex A has expired.

Entity and Principal Investigator represent that neither Principal Investigator nor Entity are a citizen or resident of the United States, or a corporation or partnership that is and has been treated as a U.S. corporation or U.S. partnership, and that all payments Entity receives under this Agreement will be for services rendered outside the United States. Should any tax laws require withholding, the Party legally responsible shall be liable for withholdings.

6.3 All the laboratory/instrument tests indicated in Annex A, required by the Protocol and approved by the Ethics Committee, will not burden the Entity as they will be carried out centrally.

All the laboratory/instrument tests and any other services or additional activities not covered by the price agreed per eligible patient, and requested by the Sponsor as approved by the Ethics Committee and Competent Authority and as detailed in

<p>saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.</p> <p>6.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.</p> <p>6.5 Il Promotore, tramite la CRO, provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in Sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore e approvati per iscritto dallo stesso, ferma restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.</p> <p>6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.</p> <p>6.7 Lo Sponsor/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura: Medpace Clinical Research, LLC</p>	<p>Annex A , shall be reimbursed and invoiced by the Sponsor in addition to the price paid for each eligible patient.</p> <p>6.4 The Entity will not receive any remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to clinical drug trials. The Entity will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor/, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under the terms of this Agreement, if not agreed with the Sponsor.</p> <p>6.5 The Sponsor, through CRO, shall also reimburse the Entity with all the additional costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the above payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the Trial. The reimbursement will only be paid on condition that such activities and costs have been properly communicated, with justification, and have been documented in writing to the Sponsor and approved in writing by the Sponsor, and provided that the patient's personal data is communicated in anonymized form.</p> <p>6.6 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the Sponsor/CRO may supplement this Agreement, by and addendum/amendment, by authorising the appropriate increase to the attached Budget.</p> <p>6.7 The Sponsor/CRO shall provide the data necessary for the issue of the invoice: Medpace Clinical Research, LLC</p>
---	---

Attn: Clinical Operations Site Payments  
5375 Medpace Way  
Cincinnati, Ohio 45227  
Email: [siteinvoices@medpace.com](mailto:siteinvoices@medpace.com)  
Telefono: 513-579-9911

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore Principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

6.9 Il Promotore mette inoltre a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione la possibilità di ottenere la copertura delle spese "vive" sostenute in relazione a ciascuna prestazione sanitaria effettuata presso l'Ente, nel rispetto della normativa applicabile mediante le procedure, i massimali e le spese ammissibili preventivamente approvate dal Comitato Etico. La copertura delle spese deve essere effettuata esclusivamente attraverso l'amministrazione dell'Ente che attuerà le proprie procedure in materia. Ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese all'Ente; ai fini della copertura da parte del Promotore, tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell'Ente. L'Ente, in considerazione della durata dello studio, concorderà i termini per la presentazione al Promotore/CRO dell'elenco delle spese relative ai pazienti e presentate all'Ente in occasione delle prestazioni sanitarie eseguite nel periodo di riferimento. Il Promotore/CRO potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell'Ente. Sarà quindi responsabilità dell'Ente provvedere alla

Attn: Clinical Operations Site Payments  
5375 Medpace Way  
Cincinnati, Ohio 45227  
Email: [siteinvoices@medpace.com](mailto:siteinvoices@medpace.com)  
Telephone: 513-579-9911

6.8 The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the patients in the Trial, which the Sponsor is obligated to pay for.

6.9 The Sponsor will also provide patients taking part in the Trial with the possibility of reimbursement of out-of-pocket expenses incurred in relation to each visit made to the Entity, in accordance with the applicable regulation according to the procedures, maximum amounts and permitted expenses approved in advance by the Ethics Committee. Costs may exclusively be reimbursed by the administration office of the Entity, which will implement its own procedures. Each patient will submit receipts for the expenses incurred in visiting the Entity; for the purposes of obtaining reimbursement from the Sponsor, the list will be anonymized by the Entity. Considering the duration of the study, the Entity will agree the terms for submission to the Sponsor/CRO of the statement of account based on the receipts for patients' expenses presented to the Entity during the treatments carried out in the reference period. The Sponsor/CRO may check the sums claimed by comparing them against the treatments completed by the patients and will make the related

copertura delle spese per ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di cui alla tabella dettagliata nel Budget qui allegato.

Qualora previsto dal Protocollo, un rimborso potrà essere offerto a titolo di è possibile una indennità compensativa per le spese e per i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla Sperimentazione, anche per l'accompagnatore di pazienti che siano impossibilitati a viaggiare da soli quali, ad esempio, i pazienti minorenni, i soggetti incapaci, i pazienti fragili. Ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese all'Ente o al soggetto da questo designato, ai fini della copertura da parte del Promotore.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

Le Parti concordano che le eventuali spese e commissioni bancarie dovute per i bonifici esteri dovranno essere addebitate interamente all'ordinante e in nessun caso potranno essere dedotte dall'importo che viene accreditato al beneficiario.

#### **Art. 7 – Durata, Recesso e Risoluzione**

7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione (“Data di decorrenza”) e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/CRO con raccomandata A.R. o PEC. Nei casi di:

payments to the Entity. It will then be the responsibility of the Entity to arrange to reimburse the sums to each patient in accordance with the amounts in the table contained in the Budget herewith attached under letter in Annex A.

If provided for in the Protocol, reimbursement may be offered as a compensatory allowance for expenses and lost earnings directly associated with participation in the Trial, also for the carers of patients who are unable to travel alone, for example children, incapacitated subjects, vulnerable patients. Each patient will present the list of expenses to the Entity or its designee, for the purposes of coverage by the Sponsor.

The costs relating to items not listed in Annex A will not be reimbursed.

Parties agree that any bank charges and commissions due for foreign wire transfers shall be charged entirely to the originator and in no case can they be deducted from the amount that is credited to the payee.

#### **Art. 7 - Duration, termination and cancellation**

7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature (“Effective Date”) and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the study Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.

Without affecting the foregoing provision, this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.

7.2 The Entity may terminate this Agreement in writing with notice of 30 days, sent to the Sponsor/CRO by registered post or certified email, in the following cases:

- insolvenza del Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;

- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.

7.3 Il Promotore/CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili, contenute nell'Allegato A, che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (*ove applicabile*, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

- insolvency of the Sponsor/CRO, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor/CRO. If the situation indicated above relates to the CRO, the Sponsor is obligated to take over from the CRO and to continue the activities, unless the intervention of another CRO – approved by the Entity – is obtained to replace the insolvent CRO;

- the sale of all or part of the assets of the Sponsor/CRO to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors.

The notice will take effect from the time when the Sponsor/CRO receives the above communication.

7.3 The Sponsor/CRO, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication.

The termination by the Sponsor/CRO will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor/CRO will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses, contained in Annex A, that it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial (*where applicable*, including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time.

In the case of early termination the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.

<p>7.4 In caso di interruzione della Sperimentazione, ai sensi della normativa applicabile il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi, contenuti nell'Allegato A, effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.</p>	<p>7.4 In case of termination of the Trial, in accordance with the applicable regulation, Sponsor will pay the Entity the expenses and payments contained in Annex A that have accrued and are documented up until that time.</p>
<p>7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.</p>	<p>7.5 It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.</p>
<p>7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile Italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno degli obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.</p>	<p>7.6 This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.</p>
<p>Resta in ogni caso salva l'applicabilità degli artt1218 e seguenti del Codice Civile.</p>	<p>The provisions of Articles 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.</p>
<p>7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da inadempimento dell'Ente, quest'ultimo avrà diritto al rimborso delle spese ragionevoli effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e ad un compenso per i servizi resi in conformità al protocollo e al presente contratto, in proporzione all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore/CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.</p>	<p>7.7 If this Agreement is terminated for reasons not due to noncompliance by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the reasonable expenses incurred in relation to the Trial prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services performed in accordance with the protocol and this agreement, in proportion to the activities completed up until the time of termination. The Entity shall repay the Sponsor/CRO any amounts already paid in relation to activities that were not completed.</p>
<p>7.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, nei limiti e con le modalità previste dall'art. 4.2 del presente Contratto, la continuità terapeutica.</p>	<p>7.8 In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, guaranteeing, within the limits and the modality set in art. 4.2 of this Agreement, continuity of treatment</p>

### **Art. 8 – Copertura assicurativa**

8.1 Il Promotore è tenuto a garantire, secondo la legislazione vigente, il risarcimento dei danni subiti dai pazienti e riconducibili alla partecipazione alla Sperimentazione, secondo il Protocollo commisurato alla natura e alla portata dei rischi conseguenti.

8.2 Fatte salve le previsioni dell'art 76 del Regolamento e della Legge 8 marzo 2017, n. 24 e dei rispettivi provvedimenti attuativi, la copertura assicurativa fornita dal Promotore garantisce rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore Principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti nella Sperimentazione presso dell'Ente.

8.3 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB23066473A, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009. La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.

8.4 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento, integrandole ove necessario in coerenza con quanto previsto all'art. 8.1.

8.5 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nella Sperimentazione anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma 3 del D.M. 17/07/09.

### **Art. 8 - Insurance cover**

8.1 The Sponsor is required to guarantee, according to current legislation, compensation for damages suffered by patients and attributable to participation in the Trial, in accordance with the Protocol, commensurate with the nature and extent of the consequent risks.

8.2 Without prejudice to the provisions of Article 76 of the Regulation and of Law 8 March 2017, n. 24 and the respective implementing measures, the insurance coverage provided by the Sponsor guarantees with respect to the hypotheses of civil liability of the Sponsor, the health entity where the Trial is conducted, the Principal Investigator, and the other Investigators involved in the Trial at the f the Entity.

8.3 The Sponsor confirms it has taken out a third party liability insurance policy (no. SYB23066473A, with the insurer Lloyd's Insurance Company S.A) that covers the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009. The Ethics Committee considers that the insurance policy complies with the provisions of the law and adequately protects the patients taking part in the Trial.

8.4 The Sponsor is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above, integrating them where necessary in accordance with the provisions of art. 8.1.

8.5 In particular, in the event that the Sponsor intends to withdraw from the Agreement, the Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the cover of the patients already included in the Trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Article 2 par. 3 of M.D. of 17/07/09.

8.6 All'atto del verificarsi di un evento avverso o di un altro evento che pregiudichi la salute o la sicurezza di un soggetto della Sperimentazione, l'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative per la responsabilità RCT Medical Malpractice ( a copertura dell'Ente, sia del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.

**Art. 9 – Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati**

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati della Sperimentazione anche qualora negativi.

9.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla vigente normativa allo Sperimentatore Principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa. Indipendentemente dall'esito della Sperimentazione clinica, entro un anno (e sei mesi nel caso di studi pediatrici) dalla sua conclusione, il Promotore trasmette una sintesi dei risultati della Sperimentazione alla banca dati EU secondo le modalità previste dall'Art 37.4 del Regolamento (UE) n. 536/2014.

9.3 Tutti i dati, risultati, le informazioni, i materiali, le scoperte e le invenzioni derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore Principale si impegnano a fornire al Promotore, con spese a carico dello stesso, il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

9.4 L'Ente può utilizzare i dati della Sperimentazione e i risultati generati presso l'Ente e i risultati della Sperimentazione di cui l'Ente è autonomotitolare ai sensi della legge

8.6 At the time of an adverse or other event affecting the health or safety of a Trial subject, the Entity is required to disclose the existence of policies for liability RCT Medical Malpractice (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with article 1910 of the Italian Civil Code.

**Art. 9 - Final report, ownership and use of results**

9.1 The Sponsor will publish the results of the Trial even if the results are negative.

9.2 The Sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Trial to the Principal Investigator and Ethics Committee by the applicable legal deadline. Regardless of the outcome of the Trial, within one year (and six months in the case of paediatric studies) from its conclusion, the Sponsor sends a summary of the results of the Trial to the EU database in accordance with the procedures set out in Article 37.4 of the Regulation (UE) n. 536/2014.

9.3 All the data, results, information, materials, discoveries and inventions deriving from the execution of the Trial in pursuit of its objectives are the exclusive property of the Sponsor.

If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide to Sponsor, with expenses to be borne by the same, the assistance and documentary support necessary for that purpose.

9.4 The Entity may use the Trial data and results generated at Entity of which the Entity is the autonomous data controller in accordance with the applicable regulations

applicabile, unicamente per propri scopi interni istituzionali, scientifici e, scientifici interni e di ricerca. Il diritto dell'Ente di utilizzare i propri risultati della Sperimentazione non deve in alcun caso pregiudicare la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale spettanti al Promotore.

Le Parti e il Promotore riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

#### **Art. 10 Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e diffusione dei risultati**

10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna delle Parti si impegna a mantenere riservate e confidenziali per l'intera durata del presente Contratto (*termine* estensibile per accordo delle Parti di questo Contratto) tutte le informazioni di natura tecnica e/o commerciale, messe a disposizione dall'altra Parte e/o sviluppate nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa; a condizione che e nonostante qualsiasi disposizione contraria nel presente Contratto, i dati della Sperimentazione e i case report forms dovranno rimanere confidenziali per tutto il periodo in cui saranno conservati dall'Ente. Qualora invece le informazioni siano classificabili come un segreto commerciale ai sensi della legge applicabile o come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. N. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. N. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), tali informazioni dovranno rimanere confidenziali fino a quando le

for its own internal institutional, scientific and research purposes. The right of the Entity to use its Trial results must not under any circumstance affect the secrecy and the patent protection of the related intellectual property rights due to Sponsor.

The Parties and Sponsor mutually acknowledge they will still be the owners of industrial and intellectual property rights relating to their background knowledge and to their own knowledge developed or obtained in the course of the Trial, but regardless and irrespectively from the way it is conducted (*sideground knowledge*).

9.5 The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.

#### **Art. 10 - Secrecy of technical and commercial information and dissemination of data**

10.1 By signing this Agreement, each Party undertakes to treat as private and confidential for the entire duration of this Agreement (time limit extendable by mutual agreement of the Parties to this Agreement), the technical and/or commercial information provided by the other Party and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives; provided that and notwithstanding anything herein to the contrary, Trial data and case report forms shall remain confidential for as long as such records are retained by Entity, If however the information is classified as a trade secret under applicable law or "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), such information shall remain confidential until such time as it no longer constitutes a trade secret or Commercial

stesse non costituiranno più un segreto commerciale o un Segreto Commerciale e l'Ente dovrà adottare ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

10.2 Ciascuna delle Parti inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i propri Segreti Commerciali sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ad essa noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) essa pertanto terrà indenne e manleverà l'altra Parte da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

10.3 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione nonché alla loro adeguata comunicazione ai pazienti partecipanti ed ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente i risultati, anche se negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre i termini a tal fine stabiliti dalle regolamentazioni applicabili dell'Unione Europea.

10.4 Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore Principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà

Secret and Entity shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

10.2 Each Party also represents and warrants as follows:

(i) its own Commercial Secrets have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to it – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(ii) It shall therefore indemnify the other Party in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

10.3 The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial as well as to communicate them adequately to the patients taking part and to the patients' representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to promptly publish the results of the Trial even if negative, obtained at the end of the Trial as soon as they become available from all the participating Centres and any case no later than the deadlines for this purpose established by the applicable regulations of the European Union

10.4 Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and

intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

Per garantire che la raccolta l'elaborazione dei dati e dei risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente sia corretta ed accurata, in vista della loro presentazione o pubblicazione, almeno 60 giorni prima di esse lo Sperimentatore Principale dovrà trasmettere al Promotore il testo del documento destinato ad essere presentato o pubblicato. Ove dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, le Parti e lo Sperimentatore Principale procederanno nei 60 giorni successivi al riesame del documento. Lo Sperimentatore Principale accetterà di tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella presentazione o pubblicazione, solo se necessari ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

10.5 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

10.6 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore Principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento. *In caso di sperimentazione multicentrica* lo Sperimentatore Principale non potrà pubblicare i dati o i risultati del proprio Centro sino a che tutti i dati e risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.

To ensure that the data processing and results of the Trial obtained at Entity are correct and accurate, in view of their presentation or publication, at least 60 days before them, the Principal Investigator will send the Sponsor the text of the document Intended to be presented or published. Should issues arise in relation to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patents or the protection of intellectual property, the Parties and the Principal Investigator will proceed over the next 60 days to review the document. The Principal Investigator shall agree to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, only if necessary to protect the confidentiality of information and personal data, and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.

10.5 The Sponsor acknowledges that they do not have the right to request the deletion of the information contained in the document, except where such requests and amendments are necessary for, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.

10.6 The Sponsor may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 90 days. *(For multi-centre trials)* The Principal Investigator may not publish the data or the results of his or her own Centre until all data and results of the Trial have been published in full or for at least 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.

Laddove la pubblicazione recante i risultati della sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 12 mesi (*secondo la normativa vigente almeno dodici mesi*) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore Principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

#### **Art. 11 – Protezione dei dati personali**

11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal RGPD, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17 del RGPD. L'Ente sarà titolare del trattamento dei dati delle cartelle cliniche di origine raccolte presso l'Ente. Il Promotore sarà il titolare del trattamento delle informazioni raccolte ai sensi del Protocollo e/o raccolte case report forms. Ciascuna delle Parti provvederà a propria cura e spese, nell'ambito delle proprie misure organizzative, alle eventuali nomine di Responsabili del trattamento e attribuzione di funzioni e compiti a soggetti designati, che operino sotto la loro autorità, ai sensi del RGPD della normativa vigente.

If a publication containing the results of the multi-centre Trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 12 months (*at least twelve months under the current regulations*) from the end of the multi-centre Trial, the Principal Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this article.

#### **Art. 11 - Data protection**

11.1 In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the Trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of the GDPR, and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the "Data Protection Laws").

11.2 The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.

11.3 The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 17 of the GDPR. The Entity will be data controller of the source medical records collected at Entity. Sponsor will be data controller of information collected pursuant to the Trial Protocol and/or collected on the case report forms. Each of the Parties will arrange at its own expense, as part of its organizational measures, for the appointment of Data Processors and assignment of functions and tasks to designated subjects, who operate under their authority, in accordance with the GDPR and current legislation.

La CRO si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell'art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità del Promotore

11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla Sperimentazione; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali – e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici – di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.

11.5 I dati potranno essere trasmessi dall'Ente ad affiliate del gruppo del Promotore, alla CRO, ai Comitati Etici, alle Autorità regolatorie e a rappresentanti e fornitori del Promotore e della CRO, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea soltanto nel rispetto delle condizioni di cui al Capitolo 5 del RGPD. In questo caso l'Ente ed il Promotore garantiranno un adeguato livello di protezione dei dati personali anche mediante l'utilizzo delle Standard Contractual Clauses approvate dalla Commissione Europea. Ove il Promotore abbia sede in uno Stato che non rientra nell'ambito di applicazione del diritto dell'Unione Europea e che la Commissione Europea abbia deciso che tale Paese non garantisce un livello di protezione adeguato ex artt. 44 e 45 del RGPD UE 2016/679, il Promotore e l'Ente dovranno compilare e sottoscrivere il documento Standard Contractual Clauses (il quale non è allegato al presente Contratto ma viene firmato separatamente dalle Parti).

The CRO is the Data Processor for the purposes of Article 28 GDPR in reference to the Sponsor.

11.4 For the purposes of the Trial, personal data relating to the following categories of data subject will be processed: persons taking part in the Trial; persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: the data referred to in article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, sexual preferences and genetic data – referred to in Article 9 of the GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR.

11.5 The data may be sent by the Entity to Sponsor, other affiliates of the Sponsor's group, the CRO, ethics committees, regulatory authorities and to representatives and contractors of Sponsor and CRO, including those abroad, in countries outside of the EU, only in compliance with the conditions set out in Chapter 5 of the GDPR. In this case, the Entity and Sponsor will guarantee an adequate level of protection of personal data also through the use of the Standard Contractual Clauses approved by the European Commission. Where the Sponsor is established in a State that does not fall within the scope of European Union law and that the European Commission has decided that this country does not guarantee an adequate level of protection pursuant to Articles 44 and 45 of the EU GDPR 2016/679, the Sponsor and the Entity must complete and sign the Standard Contractual Clauses document (which document is not attached to this Agreement, but which the Parties will sign separately).

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

11.7 Lo Sperimentatore Principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Decreto Legislativo n. 196/2003.

11.8 Lo Sperimentatore Principale, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla Sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

11.9 Lo Sperimentatore Principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

11.10 Qualora uno dei titolari del trattamento accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altro titolare del trattamento entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia di alcuno

11.6 The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in place to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.

11.7 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 quaterdecies of the Italian Law Decree 196/2003.

11.8 The Principal Investigator shall provide clear, complete information to all patients before the Trial starts (also before the preliminary phases or screening) to all patients, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, all patients must be informed that the national and international authorities and the Ethics Committee may, in connection with the monitoring, checking and control of the Trial, have access to the related documentation and also to the original healthcare records of the patient, and that the data may also be accessed by the Monitors and Auditors in connection with their respective duties.

11.9 After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.

11.10 If either data controller discovers a data protection breach, the other data controller shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without affecting either data controller's independent

dei titolari del trattamento nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

#### **Art. 12 – Modifiche**

12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituiscono l'intero accordo tra le Parti.

12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

#### **Art. 13 – Disciplina anti-corrruzione e per la prevenzione di reati**

13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.

13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, dei principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. N. 190 del 6 novembre 2012 ("Legge Anticorrruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.

#### **Art. 12- Amendments**

12.1 This Agreement and its annexes/addenda together with the Protocol, form an integral part hereof, constitute the entire agreement between the Parties.

12.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in an addendum to this Agreement and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.

#### **Art. 13 - Anti-corruption provisions and for the prevention of crimes**

13.1 The Entity and the Sponsor/CRO will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.

13.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, that covers the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian law as mentioned above, and will collaborate with the Sponsor's personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.

13.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan.

*(Ove applicabile e non in contrasto con la normativa vigente)* Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web <https://ir.ionispharma.com/corporate-governance/highlights>

13.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra Parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

13.5 La CRO e il Promotore può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

13.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

#### **Art. 14 – Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto**

14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire o subappaltare in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società od entità ad essa collegata, previa accettazione da parte del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario

*(If applicable and if not conflicting with current regulations)* The Sponsor declares that it has adopted its own code of ethics which can be viewed at the webpage <https://ir.ionispharma.com/corporate-governance/highlights>

13.4 The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.

13.5 The CRO and the Sponsor may disclose the terms of this Agreement or any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.

13.6 The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.

#### **Art. 14 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting**

14.1 This Agreement is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Agreement to any third party without the prior consent of the other Party.

Each Party will allow the other Party to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to a company or entity affiliated to it, on condition by the transferee of acceptance of all the terms and conditions herein. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.

14.2 In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall

l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.

#### **Art. 15 – Oneri fiscali**

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. In particolare, le imposte di bollo saranno assolate dallo CRO, per conto dello Sponsor, in modo virtuale ai sensi dell'art. 15 del D.P.R. 642/72 (Autorizzazione n.173787/2020).

15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.

#### **Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente**

16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, fermo restando l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale, sarà competente, in via esclusiva, il Foro di Palermo.

#### **Art. 17 – Lingua**

17.1 In caso di difformità tra la versione in lingua inglese e quella in lingua italiana del presente Contratto, la versione in italiano prevarrà.

be necessary. However the Entity is required to duly inform the Sponsor of its change of name.

#### **Art. 15 - Fiscal obligations**

15.1 This Agreement is signed digitally in accordance with the applicable regulation. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations. In particular, the stamp duties will be digitally fulfilled by CRO, on behalf of Sponsor, in compliance with art. 15 of Italian Decree 642/1972 (Authorization n. 173787/2020).

15.2 Pursuant to Article 7B of Italian Presidential Decree 633/1972 and its subsequent modifications, the contractual services will be invoiced without VAT, as the local establishment requirement does not apply.

#### **Art. 16 – Governing law and forum**

16.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.

16.2 The Court of Palermo will have exclusive jurisdiction for all disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, without prejudice to the commitment of the Parties to carry out a preventive attempt at conciliation in out-of-court.

#### **Art. 17 – Language**

17.1 In the event of any discrepancy between the English language version and the Italian version of this Agreement, the Italian version shall prevail.

**Art. 18 – Il Promotore come Beneficiario Terzo**

Le Parti del presente Contratto riconoscono e convengono che il Promotore godrà dei benefici derivanti dal presente Contratto in quanto beneficiario terzo e che potrà applicare tali diritti sia direttamente sia indirettamente tramite la CRO.

Le Parti si danno reciprocamente atto, per reciproca chiarezza, che il presente Contratto , redatto sulla base dei contenuti minimi individuati ai sensi dell’art. 2 comma 6 della legge 11 gennaio 2018, n.3, è da considerarsi conosciuto ed accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui all’ art. 1341 e 1342 del Codice Civile.

**Per CRO e in qualità di agente di pagamento**

Executive Director, Clinical Trial Management

Dott.ssa Laura Omoboni

Firma

Laura  
Omoboni  
25.11.2024  
10:43:00  
GMT+01:00

**Per l’Ente**

Legale Rappresentante

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Firma

Maria Grazia  
Furnari  
02.12.2024  
10:45:12  
GMT+02:00

**Art. 18 Sponsor as third-party beneficiary**

The Parties to this Agreement recognize and agree that Sponsor takes the benefit of this Agreement as a third-party beneficiary and agree that Sponsor may enforce such rights either directly itself or indirectly through CRO.

The Parties confirm, for mutual clarity, that this Agreement, drawn up on the basis of the minimum contents identified pursuant to art. 2 paragraph 6 of the law 11 January 2018, n.3, is to be considered known and has been accepted in its entirety and therefore the provisions of Article 1341 and 1342 of the Italian Civil Code will not apply.

**For the CRO and as Sponsor’s payment agent**

Executive Director, Clinical Trial Management

Dr. Laura Omoboni

Signature

Laura  
Omoboni  
25.11.2024  
10:43:00  
GMT+01:00

**For the Entity**

Legal Representative

Dr. Maria Grazia Furnari

Signature

Maria Grazia  
Furnari  
02.12.2024  
10:45:12  
GMT+02:00

<b>SCHEDULE A</b>	<b>ALLEGATO A</b>
<b>IONIS PHARMACEUTICALS INC.</b>	<b>IONIS PHARMACEUTICALS INC.</b>
<b>PROTOCOL ID: 678354-CS15</b>	<b>ID PROTOCOLLO: 678354-CS15</b>
<b>ANGELO BALDASSARRE CEFALU'</b>	<b>ANGELO BALDASSARRE CEFALU'</b>
<b>SITE: 1951</b>	<b>CENTRO: 1951</b>
<b>SCHEDULE A VERSION: VERSION #1</b>	<b>ALLEGATO A VERSIONE: VERSIONE N. 1</b>
<b>COUNTRY: ITALY</b>	<b>PAESE: ITALIA</b>
<b>SCHEDULE A</b>	<b>ALLEGATO A</b>
<b>A1 STUDY BUDGET</b>	<b>A1 BUDGET DELLO STUDIO</b>
<p>Medpace, as Sponsor's payment agent, shall make payment to the payee specified in the Payee Information Table ("Payee") under this Agreement from funds provided by Sponsor for services provided according to the payment schedule below. All fees listed include : overhead, taxes, and subject stipend or travel reimbursement, as applicable. VAT is not applicable because Medpace Clinical Research, LLC is a US-based corporation. Should any changes to VAT law occur during the term of this Agreement, the party legally responsible shall be liable for VAT. Payments are based on electronic case report forms ("eCRFs"), laboratory data, IVRS data or other specific data source. All amounts shown herein are calculated in EUR.</p>	<p>Medpace, in qualità di agente preposto ai pagamenti dello Sponsor, s'impegna ad effettuare i pagamenti a favore del Beneficiario indicato nella Tabella Dati del Beneficiario ("Beneficiario"), così come disposto dalla presente Convenzione, utilizzando i fondi erogati dallo Sponsor per i servizi forniti nel rispetto del prospetto dei pagamenti sottostante. Tutti i corrispettivi indicati includono i costi operativi, le imposte e il compenso o il rimborso delle spese di viaggio sostenute dai soggetti, a seconda del caso. L'IVA non è applicabile poiché Medpace Clinical Research, LLC è una società con sede negli Stati Uniti. Qualora la legge sull'IVA venisse modificata durante il periodo di validità della presente Convenzione, la parte giuridicamente responsabile sarà assoggettata all'IVA. I pagamenti si basano sulle schede di raccolta dati elettroniche (electronic Case Report Form, eCRF), sui dati di laboratorio, sui dati del sistema interattivo di risposta vocale (Interactive Voice Response System, IVRS) o su altre specifiche fonti</p>

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF FOCUS

di dati. Tutti gli importi qui riportati sono espressi in EURO.

<p><b>A1.1 Fee for Each Evaluable Subject</b> EUR <b>13,325</b></p>	<p><b>A1.1 Compenso per ciascun soggetto valutabile</b> <b>€ 13.325</b></p>
<p>An “evaluable subject” is one who has been enrolled (randomized to treatment) and in whom all the applicable terms and conditions of the Protocol and this Agreement have been satisfied. Randomization occurs at Day 1.</p>	<p>Si definisce “soggetto valutabile” qualunque individuo arruolato (randomizzato al trattamento) che soddisfi tutti i termini e condizioni applicabili del Protocollo e della presente Convenzione. La randomizzazione si esegue il Giorno 1.</p>
<p><b>A2 SETUP FEES &amp; VISIT PAYMENTS</b></p>	<p><b>A2 COMPENSI PER LE ATTIVITÀ PRELIMINARI E PAGAMENTI PER LE VISITE</b></p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> Please check box if Payee must submit an invoice to Medpace prior to receiving payment. Payment will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Spuntare la casella se il Beneficiario è tenuto a presentare una fattura a Medpace prima di ricevere il pagamento. Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura.</p>
<p><b>A2.1 Set-up Fees</b></p>	<p><b>A2.1 Compensi per le attività preliminari</b></p>
<p><b>2.1.1 Non-refundable Administrative Set-up Fee</b> EUR <b>1,700</b></p>	<p><b>2.1.1 Compenso non rimborsabile per le attività preliminari e le spese amministrative</b> <b>€ 1.700</b></p>
<p><b>2.1.2 Upon Entity's request and as per Sicily Region 746/2023 (art. 2, par. 5 and 6) the Sponsor/CRO – taking into account the direct and indirect costs incurred for conducting the trials – will pay a one-time fee (Administrative fee) upon contract signature equal to</b> EUR <b>2,000</b></p>	<p><b>2.1.2 Su richiesta dell'Ente, e come da Regione Sicilia 746/2023 (art.2, comma 5 e 6) il Promotore/ CRO – tenuto conto dei costi diretti e indiretti sostenuti per la conduzione delle sperimentazioni – provvederà a corrispondere un importo, una tantum (fee amministrativa) alla firma del contratto pari a</b> <b>€ 2.000</b></p>
<p><b>2.1.3 Pharmacy Set-up Fee (instruction phase + SIV)</b> EUR <b>650</b></p>	<p><b>2.1.3 Compenso di avvio della farmacia (Istruttoria + SIV)</b> <b>€ 650</b></p>
<p>Payment will be made within forty-five (45) days of:</p>	<p>Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni da:</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsor declaring Institution to be ready for Study Initiation;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dichiarazione da parte dello Sponsor che l'Istituto è pronto per iniziare lo studio;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRB/EC approval; and</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• approvazione del Comitato Etico (CE); e</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medpace's receipt of the fully executed Agreement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ricevimento da parte di Medpace della Convenzione formalizzata e sottoscritta.</li> </ul>
<p><b>A3 Ongoing Payments</b></p> <p>Payments for Study subject visits, as set forth in Table below, will be paid on a quarterly basis for the actual number of Study subjects for whom eCRFs have been completed less ten percent (10%) of each quarterly payment, which will be withheld until and paid with the final payment. Quarterly payments will be made within forty-five (45) days after the end of each quarter. The quarterly schedule may be offset from the calendar quarter.</p>	<p><b>A3 Pagamenti periodici</b></p> <p>Tutti i pagamenti per le visite da effettuarsi sui soggetti partecipanti allo Studio, come indicato nella tabella sottostante, saranno corrisposti su base trimestrale per il numero effettivo di soggetti partecipanti allo Studio per i quali siano state compilate le schede eCRF, meno il dieci per cento (10%) di ciascun pagamento trimestrale, che sarà trattenuto fino al pagamento finale e corrisposto con esso. I pagamenti trimestrali saranno eseguiti entro quarantacinque (45) giorni successivi la fine di ciascun trimestre. La periodicità trimestrale potrebbe non coincidere con il trimestre solare.</p>

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF FOCUS

Table 1 – Fees for Completed Clinical Visits for Randomized Subjects

Tabella 1 – Compensi per le visite mediche completate per i soggetti randomizzati

VISIT	FEE
Qualification	EUR 538.00
D1	EUR 1,449.00
D29	EUR 906.00
D57	EUR 930.00
D85	EUR 945.00
D113	EUR 930.00
D141 (phone)	EUR 171.00
D169	EUR 1,333.00
D183	EUR 449.00
D197 (phone)	EUR 171.00
D225	EUR 930.00
D253 (phone)	EUR 171.00
D281	EUR 1,032.00
D309 (phone)	EUR 171.00
D337 (phone)	EUR 171.00
D351	EUR 449.00
D365/ET	EUR 982.00
4 Week Follow Up (phone)	EUR 171.00
8 Week Follow Up	EUR 531.00
13 Week Follow Up	EUR 895.00
<b>TOTAL PER PATIENT</b>	<b>EUR 13,325.00</b>
ET-L1	EUR 1,333.00
ET-L2	EUR 449.00
ET-L3	EUR 449.00
ET-L4	EUR 982.00
Tx ET	EUR 982.00
Post Tx ET	EUR 895.00
Optional HH Visit	EUR 159.00

VISIT	FEE
Qualificazione	EUR 538.00
G1	EUR 1,449.00
G29	EUR 906.00
G57	EUR 930.00
G85	EUR 945.00
G113	EUR 930.00
G141 (telefono)	EUR 171.00
G169	EUR 1,333.00
G183	EUR 449.00
G197 (telefono)	EUR 171.00
G225	EUR 930.00
G253 (telefono)	EUR 171.00
G281	EUR 1,032.00
G309 (telefono)	EUR 171.00
G337 (telefono)	EUR 171.00
G351	EUR 449.00
G365/ET	EUR 982.00
4 Settimana Follow Up (telefono)	EUR 171.00
8 Settimana Follow Up	EUR 531.00
13 Settimana Follow Up	EUR 895.00
<b>TOTAL A PAZIENTE</b>	<b>EUR 13,325.00</b>
ET-L1	EUR 1,333.00
ET-L2	EUR 449.00
ET-L3	EUR 449.00
ET-L4	EUR 982.00
Tx ET	EUR 982.00
Post Tx ET	EUR 895.00
Visita HH opzionale	EUR 159.00

## A4 Final Payment

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

- Final resolution of all queries;

## A4 Pagamento finale

Medpace corrisponderà al Beneficiario il pagamento finale per tutti i servizi svolti nell'ambito della presente Convenzione dopo:

- Risoluzione definitiva di tutte le query;

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF FOCUS

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upon final acceptance of all eCRFs;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accettazione definitiva di tutte le schede eCRF;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• The receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by Sponsor;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricevimento e approvazione degli eventuali documenti regolatori mancanti e richiesti dallo Sponsor;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• The return of all unused Study Drug, Study supplies (including any equipment provided by Sponsor) and Confidential Information to Sponsor; and</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restituzione allo Sponsor di tutti i Farmaci in studio non utilizzati, dei Materiali forniti per lo Studio (incluse le eventuali apparecchiature fornite dallo Sponsor) e delle Informazioni riservate; e</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upon completion of all other applicable conditions set forth in the Agreement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottemperanza di tutte le altre condizioni applicabili di cui alla presente Convenzione.</li> </ul>
<p><b>A4.1 Archiving Fee</b> <b>EUR 340</b></p>	<p><b>A4.1 Compenso per archiviazione € 340</b></p>
<p><b>A4.2 Close-out Fee</b> <b>EUR 150</b></p>	<p><b>A4.2 Compenso Visita di chiusura € 150</b></p>
<p>Payable with final payment.</p>	<p>Da corrispondere con il pagamento finale.</p>
<p><b>A4.3 Unscheduled Visit</b> <b>EUR 250</b></p>	<p><b>A4.3 Visita non programmata € 250</b></p>
<p>Medpace shall pay Payee for Study subjects who incur an unscheduled safety visit that occurs after randomization in the amount as listed above per occurrence. These visits will be compensated with the final payment for subjects for whom completed eCRFs as applicable, have been accepted by Sponsor or Sponsor's representative.</p>	<p>Medpace pagherà il Beneficiario per i soggetti partecipanti allo Studio che si sottoporranno a una visita di sicurezza non programmata che avrà luogo dopo la randomizzazione secondo l'importo elencato sopra in base all'evento. Queste visite saranno compensate con il pagamento finale per i soggetti per i quali le schede eCRF completate, ove pertinente, sono state accettate dallo Sponsor o dal rappresentante dello Sponsor.</p>
<p><b>A5 INVOICEABLE ITEMS</b></p>	<p><b>A5 VOCI FATTURABILI</b></p>
<p>Payment will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice and supporting documentation if applicable and requested.</p>	<p>Il pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura e della relativa documentazione, ove pertinente e richiesto.</p>
<p><b>A5.1 Additional Subject Procedures</b></p>	<p><b>A5.1 Procedure aggiuntive dei soggetti</b></p>

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF **FOCUS**

Payment will be made for procedures listed below if required by the protocol and not considered as standard of care. Il pagamento sarà effettuato per le procedure elencate sotto se richiesto dal protocollo e non considerate standard di cura.

Table 2 – Unitized Procedures

Tabella 2 – Procedure unitarie

FEES	COST	UNIT (IF APPLICABLE)	FEES	COST	UNIT (IF APPLICABLE)
EQ-5D-5L	EUR 12	Patients at select sites.	EQ-5D-5L	EUR 12	Pazienti in centri selezionati
Focused Physical Exam, Signs and Symptoms of Pancreatitis	EUR 65	If clinically indicated (pancreatitis symptoms present).	Esame fisico mirato, segni e sintomi di pancreatite	EUR 65	Se clinicamente indicato (sintomi di pancreatite presenti).
Health Related Quality of Life	EUR 26	Patients at select sites.	Qualità della vita correlata alla salute	EUR 26	Pazienti in centri selezionati

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF FOCUS

Table 3 – Lab Assessments

FEES	COST	UNIT (IF APPLICABLE)
Extended Urinalysis	EUR 9	Repeat if clinically indicated. OR Timepoints at Qualification visits not needed if occurred at previous study (ISIS 678354 CS5 or CS6).
Specimen Handling for Venipuncture and Extended Urinalysis	EUR 15	Repeat if clinically indicated. OR Timepoints at Qualification visits not needed if occurred at previous study (ISIS 678354 CS5 or CS6).
Venipuncture	EUR 13	Repeat if clinically indicated. OR Timepoints at Qualification visits not needed if occurred at previous study (ISIS 678354 CS5 or CS6).

Table 3 – Esami di laboratorio

FEES	COSTO	UNITA' (SE APPLICABILE)
Analisi delle urine estesa	EUR 9	Ripetere se clinicamente indicato. OPPURE I punti temporali alle visite di qualificazione non sono necessari se si sono verificati in uno studio precedente (ISIS 678354 CS5 o CS6).
Trattamento dei campioni per venipuntura e analisi prolungata delle urine.	EUR 15	Ripetere se clinicamente indicato. OPPURE I punti temporali alle visite di qualificazione non sono necessari se si sono verificati in uno studio precedente (ISIS 678354 CS5 o CS6).
Venipuntura	EUR 13	Ripetere se clinicamente indicato. OPPURE I punti temporali alle visite di qualificazione non sono necessari se si sono verificati in uno studio precedente (ISIS 678354 CS5 o CS6).

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF FOCUS

Table 4 – Pharmacy costs

FEES	COST	UNIT (IF APPLICABLE)
IP supply	EUR 50	If applicable, for each arrival
IWRS assignment and IP delivery to the enrolled patients	EUR 40	If applicable, for each dispensing
Monitoring Visit	EUR 100	If applicable, for each visit
Remote Monitoring Visit	EUR 100	If applicable, for each visit
Preparation of returns to be returned (IMPs or thermostat containers)	EUR 50	Each package prepared

Table 4– Costi Farmacia

COMPENSI	COSTO	UNITÀ (SE APPLICABILE)
Fornitura farmaco sperimentale ai pazienti	EUR 50	Se applicabile, per ogni arrivo
Assegnazione IWRS e consegna farmaco sperimentale ai soggetti arruolati	EUR 40	Se applicabile, per ogni arrivo
Visita di monitoraggio	EUR 100	Se applicabile, per ogni visita
Visita di monitoraggio da remoto	EUR 100	Se applicabile, per ogni visita
Preparazione reso da rispediti (IMPs o contenitori termostati)	EUR 50	Per ogni collo preparato

## A5.2 Subject Travel Reimbursement up to EUR 26 per Subject per Visit

Subject travel reimbursement will be handled by Site's Administration

## A5.2 Rimborso delle spese di viaggio fino a € 26 per soggetto per visita

Il rimborso delle spese di viaggio sarà gestito dall'amministrazione del Centro

## A5.3 Platelet Count Safety Monitoring EUR 60

Paid in addition to the Unscheduled Visit. Peripheral smear and Fibrinogen split products or D-dimer on fresh blood for patients with platelet count less than 50,000/mm<sup>3</sup>.

## A5.3 Monitoraggio della sicurezza della conta piastrinica € 60

Pagato in aggiunta alla Visita non programmata. Striscio su sangue periferico e prodotti di degradazione del fibrinogeno o D dimero su sangue fresco per pazienti con conta piastrinica inferiore a 50.000/mm<sup>3</sup>.

## A5.4 Additional Study-necessitated Fees

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

## A5.4 Ulteriori compensi necessari ai fini dello Studio

Il Beneficiario sarà rimborsato in base ai costi effettivamente sostenuti per eventuali altre procedure o spese ragionevoli imprevedute richieste dallo studio o dal protocollo (e da qualunque emendamento dei medesimi) e preventivamente approvate da Medpace/dallo Sponsor.

**A5.5 Nominal equipment**

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

**A5.5 Apparecchiature di valore nominale**

Durante il corso dello Studio, all'Istituto potranno essere fornite piccole apparecchiature necessarie ai fini dello Studio o del Protocollo e preventivamente approvate da Medpace/dallo Sponsor.

**A6 MEDPACE RIGHTS**

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

**A6 DIRITTI DI MEDPACE**

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

**A7 MEDPACE INVOICING**

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

Email:  
[siteinvoices@medpace.com](mailto:siteinvoices@medpace.com)  
Phone: 513-579-9911

**Medpace Clinical Research, LLC**  
Attn: Clinical Operations Site Payments  
5375 Medpace Way  
Cincinnati, Ohio 45227

All invoices must be submitted to Medpace within ninety (90) days of occurrence or up to thirty (30) days after receipt of the final payment.

**A7 FATTURAZIONE A MEDPACE**

Tutte le richieste relative ai pagamenti e le fatture devono riportare il numero di Protocollo e il nome dello Sperimentatore principale ed essere inviate a:

E-mail:  
[siteinvoices@medpace.com](mailto:siteinvoices@medpace.com)  
Telefono: +1-513-579-9911

**Medpace Clinical Research, LLC**  
Attn: Clinical Operations Site Payments  
5375 Medpace Way  
Cincinnati, Ohio 45227 Stati Uniti

Tutte le fatture devono essere presentate a Medpace entro novanta (90) giorni dall'emissione o entro e non oltre trenta (30) giorni successivi dal ricevimento del pagamento finale.

**A7.1 PAYEE INFORMATION**

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

**A7.1 DATI DEL BENEFICIARIO**

Tutti i pagamenti effettuati da Medpace, come indicato nella presente Convenzione, saranno corrisposti esclusivamente al Beneficiario presso l'indirizzo indicato di seguito. Gli eventuali pagamenti dovuti a qualunque altra parte che offre servizi connessi con lo studio devono essere gestiti

# MEDPACE

THE ADVANTAGE OF FOCUS

esclusivamente tra il Beneficiario e la parte interessata.

Table 5 - For sites receiving payment by foreign wire transfer

Tabella 5 - Per i centri che ricevono il pagamento a mezzo bonifico bancario estero

PAYEE INFORMATION		DATI DEL BENEFICIARIO	
Beneficiary Name	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE	Nome del beneficiario	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE
Payee Mailing Address	VIA DEL VESPRO 129, 90127 PALERMO (PA) PHONE: 091 655524 MAXUNI@YAHOO.IT	Indirizzo postale del beneficiario	VIA DEL VESPRO 129, 90127 PALERMO (PA) TELEFONO: 091 655524 MAXUNI@YAHOO.IT
Contact Name	ROSARIA MOSCA	Nome del contatto	ROSARIA MOSCA
Email Address	rosaria.mosca@policlinico.pa.it	Indirizzo e-mail	rosaria.mosca@policlinico.pa.it
Bank	BANCA NAZIONALE DEL LAVORO S.P.A Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030	Banca	BANCA NAZIONALE DEL LAVORO S.P.A Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030
Account No	000000218030	Numero di conto corrente	000000218030
IBAN No	IT86P0100504600000000218030	Codice IBAN	IT86P0100504600000000218030
BIC Code/Swift Code	BNLIITRR	Codice BIC/Swift	BNLIITRR
Tax ID#**	00557720109	Codice fiscale n.**	00557720109
Additional Information	A copy of the payment must be sent to the Technical-Scientific Secretariat of the CET at the e-mail address cetsicilia@policlinico.pa.it highlighting the title of the trial, identification code and center reference.	Altre informazioni	Copia del versamento dovrà essere inviato, alla Segreteria Tecnico Scientifica del CET, all'indirizzo e-mail cetsicilia@policlinico.pa.it evidenziando il titolo della sperimentazione, Codice identificativo ed il centro di riferimento.

\*\*Requested for Medpace Accounting tracking purposes only

\*\*Richiesto al solo scopo di tracciatura da parte del sistema contabile di Medpace

**ALLEGATO B – GLOSSARIO RELATIVO ALLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI (terminologia riferita al GDPR – Reg. UE n. 2016/679 – ed alle norme attuative italiane)**

- **Dato personale** – qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (l'“Interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
- **Trattamento** – qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;
- **Pseudonimizzazione** – il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;
- **Interessato** – la persona fisica cui si riferiscono i dati personali (art. 4 n.1 GDPR);
- **Titolare del trattamento** – la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati Membri, il

**ANNEX B - GLOSSARY RELATING TO THE PROTECTION OF PERSONAL DATA (terminology referring to the GDPR - UE Reg. n. 2016/679 - ad to the Italian implementing rules)**

- **Personal Data** - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual;
- **Processing** - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction;
- **Pseudonymisation** - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual;
- **Data Subject** - the natural person to whom the personal data refer (art. 4 n.1 GDPR);
- **Data Controller** - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or

titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati Membri (art. 4 n. 7 GDPR);

- **Responsabile del trattamento** – la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del Titolare del Trattamento;
- **Altri soggetti che trattano dati personali** – le persone autorizzate al trattamento dei dati personali sotto l'autorità diretta del Titolare o del Responsabile (artt. 28, n. 3, lettera b, 29 e 32, n. 4 GDPR), ivi incluse quindi le persone fisiche alle quali il Titolare o il Responsabile abbiano attribuito specifici compiti e funzioni connessi al trattamento dei Dati Personali, che operano sotto l'autorità del Titolare, ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del D.lgs. 196/2003 così come modificato dal D.Lgs. 101/2018;
- **Consenso dell'interessato** – qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- **Violazione dei dati personali** – la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- **Dati relativi alla salute** – i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- **Dati genetici** – i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;

Member State law, the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or Member State law (art. 4 n. 7 GDPR);

- **Data Processor** - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller;
- **Other Subjects processing personal data** - persons authorized to process personal data under the direct authority of the Data Controller or the Data Processor (art. 28, n. 3, letter b, 29 and 32, n. 4 GDPR), including therefore the natural persons to whom the Data Controller or the Data Processor has assigned specific tasks and functions related to the processing of Personal Data, who operate under the Data Controller's authority, pursuant to art. 2 quaterdecies " of Legislative Decree 196/2003 as amended by Legislative Decree 101/2018;
- **Consent of the Data Subject** - any freely given, specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her;
- **Personal Data Breach** - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed;
- **Medical Data** - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health;
- **Genetic data** - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Campione biologico</b> – ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;</li> <li>• <b>Sponsor/Promotore</b> – la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;</li> <li>• <b>CRO</b> – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;</li> <li>• <b>Monitor</b> – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;</li> <li>• <b>Auditor</b> – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.</li> </ul>	<p>testing of a biological sample from the individual in question;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biological sample</b> - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;</li> <li>• <b>Sponsor/Promoter</b> - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;</li> <li>• <b>CRO</b> – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;</li> <li>• <b>Monitor</b> – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor/CRO;</li> <li>• <b>Auditor</b> – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor/CRO.</li> </ul>
---	---