

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA

CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

La presente deliberazione è stata pubblicata nei modi di legge dal 16 Agosto 2019

Milano, 14 Agosto

IL FUNZIONARIO DELEGATO
(D.ssa Sandra Bazzoni)

Deliberazione del Direttore Generale

N. 377-2019 del 14.08.2019

(Titolario di classif. e fascicolo 3.11\21-2019)

OGGETTO: Approvazione studio profit dal titolo: “Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l’efficacia e la sicurezza di padsevonil per il trattamento aggiuntivo di crisi convulsive a esordio focale in soggetti adulti con epilessia resistente ai farmaci”

IL DIRETTORE GENERALE sostituto
nella persona della **Dott.ssa Anna Pavan**

UOC PROPONENTE: DIPARTIMENTO RICERCA

Responsabile della struttura proponente: Renato Mantegazza

Responsabile del procedimento: DIPARTIMENTO RICERCA - Renato MANTEGAZZA

IR

VISTI:

- il D.lgs. 16 ottobre 2003 n. 288 "Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e Cura a Carattere Scientifico a norma dell'articolo 42, comma 1 della Legge 16 Gennaio 2003 n. 3", recante disposizioni sugli Statuti degli Istituti trasformati in Fondazioni;
- il Decreto del Ministero della Salute del 28 Aprile 2006 con cui è stata disposta la trasformazione dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" in Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta";
- la Legge Regionale 30/12/2009 n. 33 e s.m.i. riguardante il "Testo unico delle Leggi Regionali in materia di sanità";
- l'art. 16 dello Statuto della Fondazione in merito alle competenze del Direttore Generale;
- il Decreto della Regione Lombardia n. 201 del 18/12/2018 avente ad oggetto: "Determinazione in ordine alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta";
- la deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. V/3 del 28/12/2018 con la quale viene nominata Direttore Generale della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano, la Dott.ssa Paola Lattuada, a far tempo dal 1 Gennaio 2019;

VISTI:

- il Decreto del Ministero della Sanità del 15 luglio 1997, avente titolo "Recepimento delle Linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, avente titolo "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico";
- il Decreto Ministero della Salute 14 Luglio 2009, Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle Sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- il Decreto-Legge 13 settembre 2012, n.158, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012, n.189, recante "disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più livello di tutela della salute, convertito con modificazioni nella legge dell'8 novembre 2012, n.189" e in particolare l'art 12, commi 10 e 11;
- il Decreto del Ministero della Salute dell'08.02.2013, avente titolo "Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitato Etici";
- il Decreto della Direzione Generale Salute di Regione Lombardia n. 5493 del 25.06.2013, avente titolo "Riorganizzazione dei Comitato Etici della Regione Lombardia – Approvazione delle linee guida per l'istituzione e il funzionamento";

RICHIAMATE:

- la deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 129 del 30.06.2017 con la quale è stato approvato il nuovo Regolamento delle Sperimentazioni cliniche profit e non profit;



- la deliberazione del Direttore Generale n. 441 del 21.09.2017 con la quale è stata approvata la procedura amministrativo contabile per la gestione delle sperimentazioni cliniche;

VISTA la nota con la quale la Società UCB Biosciences GMBH, ha richiesto al Comitato Etico della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" l'approvazione della Sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di padsevonil per il trattamento aggiuntivo di crisi convulsive a esordio focale in soggetti adulti con epilessia resistente ai farmaci" numero EudraCT 2018-002303-33, da effettuarsi a cura della Dr.ssa Laura Canafoglia, U.O.C. Neurologia 6 della Fondazione;

CONSIDERATO che:

- in Italia è previsto l'arruolamento di circa 50 pazienti e presso la Fondazione saranno arruolati 4 pazienti;
- l'obiettivo principale è valutare l'efficacia dei 3 regimi di dosaggio selezionati di padsevonil (PSL) somministrati in concomitanza con un massimo di 3 farmaci antiepilettici (AED) rispetto al placebo per il trattamento di crisi convulsive a esordio focale osservabili in soggetti con epilessia resistente ai farmaci;

VERIFICATO che la competente Direzione Scientifica e le strutture Deputate (Dipartimento Gestionale Ricerca e Sviluppo Clinico, UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione, SSD Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche) hanno formulato parere positivo alla conduzione della sperimentazione clinica sopra richiamata valutando la valenza scientifica nonché la sostenibilità organizzativa ed economica in base a quanto riportato sulla richiesta preventiva di autorizzazione dello studio clinico (Mod. 239 agli atti del Dipartimento Ricerca);

PRESO ATTO che tale studio è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione in data 10 luglio 2019 e dall'Agenzia Italiana del Farmaco in data 3 luglio 2019;

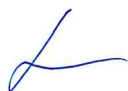
VISTO il Mod. 239 predisposto e sottoscritto dallo Sperimentatore, relativo all'analisi dei costi correlati allo studio, al personale coinvolto, alle eventuali prestazioni aggiuntive e dei ricavi riconosciuti dal promotore, dal quale si rileva che per la sopracitata sperimentazione clinica è prevista l'effettuazione di n. 3 ECHO per paziente per un costo complessivo pari ad € 900,00;

VISTA la bozza di convenzione predisposta dai competenti uffici sulla base dello schema di cui al Decreto DG Sanità n. 1818 del 06 marzo 2012, parte integrante del presente provvedimento, concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sopracitata sperimentazione clinica che prevede che la Società UCB Biosciences GMBH:

- fornirà gratuitamente il farmaco sperimentale oggetto della Sperimentazione clinica PADSEVONIL e il placebo secondo le modalità previste dalla normativa vigente, nelle quantità e modalità necessarie, oltre a tutti i supporti per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal Protocollo o comunque necessario all'esecuzione della sperimentazione;
- conformemente alle normative vigenti ha stipulato con la Compagnia Allianz una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 30.360.525 approvata dal Comitato Etico;
- a copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa scheda raccolta dati (CRF) completata e ritenuta valida da UCB Biosciences GMBH/CRO, corrisponderà gli importi dettagliati nelle tabelle riportate nell'Art. 4 della convenzione. Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 7.063,00 compreso di overhead;
- nel caso in cui alcuni pazienti arruolati non completassero l'intero ciclo di visite previsto dal protocollo, verserà alla Fondazione il corrispettivo calcolato sulla base del numero di visite effettivamente fatte da ciascun soggetto secondo lo schema riportato nell' Art. 4 della convenzione;
- corrisponderà alla Fondazione gli importi maturati trimestralmente, sulla base delle visite effettuate da ciascun paziente, a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, previo invio del rendiconto presentato dalla CRO/Sponsor;
- rimborserà altresì tutti gli esami di laboratorio e/o strumentali aggiuntivi e tutti i costi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dal compenso sopra elencato e riconoscerà altresì gli importi per le procedure condizionali eseguite sulla base di quanto riportato nella tabella "Obbligazioni delle parti" di cui all'art. 4 della Convenzione;

CONSIDERATO che sarà competenza dell'UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione:

- fatturare al Promotore il corrispettivo complessivo di € 7.063,00 compreso di overhead e oltre IVA se dovuta, per ciascun paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite, secondo quanto previsto e con le modalità indicate nell' Art. 4 della già citata Convenzione;
- introitare i compensi derivanti dall'effettuazione della sperimentazione, quantificabili in presunti € 28.252,00 oltre IVA se dovuta al conto COGE n.



40203 (sperimentazione farmaci) del Bilancio d'esercizio di competenza;

- detrarre dall'importo di € 7.063,00 i costi pari ad n. 3 ECHO per paziente per un costo complessivo pari ad € 900,00 (come riportato nel Mod. 239 redatto a cura della Dr.ssa Laura Canafoglia) e ripartire il restante importo conformemente a quanto previsto dall'art. 11 del Regolamento adottato con deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 129 del 30 Giugno 2017 dando atto che solo ad avvenuta conclusione della sperimentazione sarà possibile definire in maniera puntuale il valore dell'introito e la relativa imputazione agli esercizi finanziari di competenza;
- accantonare la quota non utilizzata al Conto COGE 3150508 (accantonamenti per quote inutilizzate contributi vincolati dell'esercizio da privati) come previsto nel D.L. 118/2011;

DATO ATTO che l'attività inerente lo studio in oggetto sarà svolta, ai sensi dell'art. 10 del Regolamento adottato con deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 129 del 30 Giugno 2017, dal personale dipendente interessato durante il normale orario di servizio, compatibilmente alle attività previste nei piani di lavoro;

PRESO ATTO che allo studio clinico in oggetto è stato assegnato dall'UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione il seguente riferimento di Progetto T19.25 c.c. 314.500;

RITENUTO pertanto di autorizzare la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di padsevonil per il trattamento aggiuntivo di crisi convulsive a esordio focale in soggetti adulti con epilessia resistente ai farmaci" approvato dal Comitato Etico della Fondazione in data 8 maggio 2019 e contestualmente di procedere alla sottoscrizione della convenzione tra la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" e UCB Biosciences GMBH assegnando allo studio il codice identificativo di riferimento T19.25 – c.c. 314.500, che dovrà esser riportato su tutta la documentazione in ingresso/uscita riguardante lo studio;

DATO ATTO che le eventuali disponibilità sul trial al netto dei costi diretti, potrà essere utilizzata, previo incasso dei corrispettivi fatturati, ai sensi del vigente Regolamento;

SU PROPOSTA del Responsabile del Dipartimento di Ricerca e Sviluppo Clinico;

VISTE:

- l'attestazione di regolarità dell'istruttoria e legittimità del presente provvedimento espressa dal Responsabile della UOC proponente;

- l'attestazione di copertura economica da parte del Responsabile della UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione;

RICHIAMATO l'art. 3 comma 6 del D.lgs. n. 502/1992 e s.m.i. che prevede testualmente *"in caso di vacanza dell'ufficio o nei casi di assenza o di impedimento del Direttore Generale, le relative funzioni sono svolte dal Direttore Amministrativo o dal Direttore Sanitario su delega del Direttore Generale o, in mancanza di delega, dal direttore più anziano per età"*;

PRESO ATTO:

- del parere favorevole espresso, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo, così come previsto dall'art. 3 del Decreto Legislativo 30.12.1992 n. 502 e s.m.i.;
- del parere favorevole espresso dal Direttore Scientifico sostituto, così come previsto dall'art. 17 dello Statuto della Fondazione Besta;

DELIBERA

per le ragioni espresse in parte motiva:

- 1) di prendere atto del parere espresso favorevolmente dal Comitato Etico della Fondazione e l'autorizzazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
- 2) di autorizzare la Dr.ssa Laura Canafoglia, Dirigente Medico dell' U.O.C. Neurologia 6 della Fondazione, ad effettuare lo Studio clinico profit dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di padsevonil per il trattamento aggiuntivo di crisi convulsive a esordio focale in soggetti adulti con epilessia resistente ai farmaci";
- 3) di procedere alla stipula della convenzione, di cui al testo allegato alla presente deliberazione, con la Società UCB Biosciences GMBH con durata dalla data di sottoscrizione fino al termine della Sperimentazione;
- 4) di dare atto che l'introito derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 28.252,00 è annotato al conto COGE n. 40203 (sperimentazione farmaci) del Bilancio d'esercizio di competenza – rif. T1925;
- 5) di dare atto che il presente provvedimento è stato assunto su proposta del responsabile del Dipartimento di Ricerca e Sviluppo Clinico e la sua esecuzione è affidata al medesimo quale responsabile del procedimento;
- 6) di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale;



- 7) di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a controllo ai sensi dell'art. 17 comma 6 della Legge Regionale n. 33/2009 ss.mm.ii.

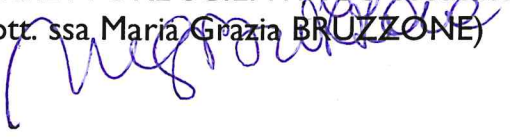
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Luca Marcello MANGANARO)



IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott.ssa Anna PAVAN)



IL DIRETTORE SCIENTIFICO sostituto
(Dott. ssa Maria Grazia BRUZZONE)



IL DIRETTORE GENERALE sostituto
(Dott.ssa Anna PAVAN)



ALLEGATI:

- Bozza di Convenzione (Allegato A)

OGGETTO: Approvazione studio profit dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di padsevonil per il trattamento aggiuntivo di crisi convulsive a esordio focale in soggetti adulti con epilessia resistente ai farmaci"

ATTESTAZIONE DI REGOLARITA' ISTRUTTORIA E LEGITTIMITA' DEL PROVVEDIMENTO

Si attesta la regolarità tecnico amministrativa:

Destinatario del provvedimento

- Struttura: U.O.C. Neurologia 6
- Centro di costo: 314.500

IL RESPONSABILE DELL'UOC PROPONENTE

(Dott. Renato Mantegazza)

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

(Dott. Renato Mantegazza)

Milano, 6 agosto 2019

ATTESTAZIONE COPERTURA ECONOMICA

Si attesta la regolarità contabile e l'imputazione a bilancio degli introiti e degli oneri derivanti dal presente provvedimento con annotazione:

(X) Bilancio Assistenza

() Bilancio Ricerca

Al Conto Economico degli esercizi di competenza

Conto COGE n. 303012501 (costi per sperimentazioni – consulenze sanitarie da terzi)
per un totale complessivo di € 3.600,00

Conto COGE n. 40203 (Introiti per Sperimentazione farmaci) per complessive € 28.252,00

Rif. Trial T1925 –

Allo Stato Patrimoniale del Bilancio d'esercizio 2019

Conto COGE n. _____ (.....) per €

Impegno di spesa n. ____/2019

Allo Stato Patrimoniale del Bilancio d'esercizio 2020

Conto COGE n. _____ (.....) per €

Impegno di spesa n. ____/2020

(....) Il presente provvedimento non comporta alcun onere a carico del bilancio aziendale

UOC ECONOMICO FINANZIARIA E CONTROLLO DI GESTIONE

(Dott. Stefano Visconi)

Milano, 13/8/19

CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	CLINICAL TRIAL AGREEMENT
TRA	BETWEEN
FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" (C.F. 01668320151 e P. IVA 04376340156), con sede in Milano, Via Celoria, 11 (d'ora innanzi denominata "Istituto"), rappresentata dal Direttore Generale, Dott.ssa Paola Lattuada, che sottoscrive il presente atto in forza di delega del potere di firma conferita con Deliberazione del C.d.A. n. V/37 del 1/7/2019	FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" (Tax Code 01668320151 and VAT no. 04376340156), located in Milan, Via Celoria, 11 (hereinafter referred to as "Institution") represented by General Director Dr. Paola Lattuada, who enters into this agreement by virtue of the delegation of powers attributed by the Board of Directors Resolution n. V/37 of 1/07/2019
E	AND
UCB BIOSCIENCES GMBH, società per azioni registrata in Germania, avente sede legale in Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germania, che agisce per conto dello Sponsor, UCB BIOPHARMA SPRL, con sede legale in Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio, Partita Iva/Codice Fiscale BE-0543573053 (di seguito per brevità e collettivamente denominato "Sponsor") Concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sperimentazione clinica sulla base del protocollo dal Titolo "A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PADSEVONIL AS ADJUNCTIVE TREATMENT OF FOCAL-ONSET SEIZURES IN ADULT SUBJECTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY", Protocollo EP0092, codice EudraCT n. 2018-002303-33, (il "Protocollo") e relativi emendamenti PRESSO LA STRUTTURA U.O.C. Neurologia 6 – Neurofisiopatologia della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta - Via Celoria, 11 – 20133– Milano	UCB BIOSCIENCES GMBH, a corporation incorporated under the laws of Germany having its registered offices at Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany acting on behalf of the study Sponsor, which is UCB BIOPHARMA SPRL whose principal place of business is at Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium, VAT Registration Number BE-0543573053 (hereinafter shortly and collectively referred to as the "Sponsor") ON THE TERMS AND CONDITIONS OF THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON THE BASIS OF THE Protocol ENTITLED: "A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PADSEVONIL AS ADJUNCTIVE TREATMENT OF FOCAL-ONSET SEIZURES IN ADULT SUBJECTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY" Protocol EP0092, EudraCT n. 2018-002303-33 and any amendments thereto, (the "Protocol") AT THE FACILITY U.O.C. Neurologia 6 – Neurofisiopatologia of Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta - Via Celoria, 11 – 20133– Milan
Premesso: • che con istanza in data _____ la società UCB BIOSCIENCES GMBH con sede in Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany ha richiesto alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica in conformità al Protocollo dal titolo : "A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PADSEVONIL AS ADJUNCTIVE TREATMENT OF FOCAL-ONSET SEIZURES IN ADULT SUBJECTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY", Protocollo EP0092 del 27 Settembre	Whereas: • With request dated _____ the company UCB BIOSCIENCES GMBH located in Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany requested of Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" the relevant authorization to conduct the clinical trial in accordance with the Protocol entitled "A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED,

RN

2018, (il "**Protocollo**"), codice EudraCT n. 2018-002303-33 (qui di seguito la "**Sperimentazione**");

- che il Protocollo e i relativi emendamenti costituiscono parte integrante del presente Contratto e che costituiscono parte integrante anche tutti i documenti inviati al Comitato Etico e approvati dal medesimo, anche non allegati al presente Contratto;

- che la Sperimentazione potrà iniziare solo dopo l'emanazione del parere favorevole del Comitato Etico e l'approvazione dell'Autorità Competente, in conformità al Decreto Legislativo n. 211 del 24 Giugno 2003 e alle altre norme vigenti in materia;

- che la Sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture della *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"*, potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dalla "Dichiarazione di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei Codici italiani di Deontologia Medica delle Professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia;

- che lo Sponsor ha incaricato l'organizzazione PAREXEL International Srl Organizzazione per la Ricerca clinica ("**CRO**") affinché agisca in qualità di contraente indipendente, ma non come una parte del presente Contratto, per portare avanti per conto dello Sponsor certi aspetti delle responsabilità dello Sponsor in virtù del presente Contratto, che possono includere, a titolo esemplificativo ma non limitativo, il pagamento per la realizzazione del contratto, il monitoraggio e/o altre attività di studio.

TRA

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", (qui di seguito brevemente denominato "**Istituto**") con sede legale ed operativa in Via Celoria, 11 - 20133- Milano C.F. 01668320151 e P. IVA 04376340156, nella persona del Direttore Generale, Dott.ssa Paola Lattuada, che sottoscrive il presente atto in forza di delega del potere di firma conferita con Deliberazione del C.d.A. n. V/37 del 1/7/2019

E

PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PADSEVONIL AS ADJUNCTIVE TREATMENT OF FOCAL-ONSET SEIZURES IN ADULT SUBJECTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY", Protocol EP0092 dated 27 September 2018 (the "**Protocol**"), EudraCT n. 2018-002303-33 (hereinafter referred as the "**Clinical Study**");

- the Protocol and any amendments thereto are an integral part of this Agreement, and all documents submitted to and approved by the Ethics Committee are also an integral part of it, including those that are not enclosed with this Agreement;

- the Clinical Study may be started only after obtaining the favourable opinion by the Ethics Committee and the approval by the Competent Authority, in compliance with Legislative Decree no. 211 of 24 JUN 2003 and the other rules and regulations in force on the matter;

- the above-mentioned Clinical Study to be performed on the patients within all of the facilities of the *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"*, may be executed only in full respect of man's dignity and his fundamental rights as set forth by the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments, by the norms of Good Clinical Practice (GCP) issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in agreement with the Guidelines issued by the same organisations), as implemented as well by the provisions of the European Council's Convention for the protection of human rights and man's dignity in the application of biology and medicine approved in Oviedo on 04 APR 1997, and finally in accordance with the contents of the Italian Medical Professionals Codes of Conduct and the Rules and Regulations in force on the matter;

- the Sponsor has engaged the Clinical Research Organisation PAREXEL International Srl a Clinical Research Organisation ("**CRO**") to act as an independent contractor, but not as a party to this Agreement, to carry out on behalf of Sponsor certain aspects of Sponsor's responsibilities hereunder, which may include, but are not limited to contract execution payment, monitoring and/or other study activities.

BETWEEN

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", (hereinafter shortly referred as "**Institution**"), located in Via Celoria, 11 - 20133 Milan, Fiscal Code 01668320151 and VAT n. 04376340156, in the person of General Director Dr. Paola Lattuada, who enters into this agreement by virtue of the delegation of powers attributed by the Board of Directors Resolution n. V/37 of 1/07/2019

Page 2 of 30

ITALY - INSTITUTION CTA with Principal Investigator signing in Acknowledgement
Protocol: EP0092
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"
PI: Dr. Canafoglia
CONFIDENTIAL

DN

UCB BIOSCIENCES GMBH, società per azioni registrata in Germania, avente sede legale in Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germania, che agisce per conto dello Sponsor, UCB BIOPHARMA SPRL, con sede legale in Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio, Partita Iva/Codice Fiscale BE-0543573053 (di seguito per brevità e collettivamente denominato "**Sponsor**")

Di seguito indicati singolarmente come la "**Parte**" e collettivamente come le "**Parti**".

**LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO
QUANTO SEGUE:**

ART. 1 - Premesse

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

Art. 2 - Referenti della Sperimentazione

L'Istituto nomina quale responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Dr.ssa Laura Canafoglia, U.O.C. Neurologia 6 – Neurofisiopatologia – Centro Epilessia, in qualità di Sperimentatore Principale (qui di seguito riferito come "**Sperimentatore Principale**").

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto dello Sponsor potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Istituto accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O.C. Neurologia 6 – Neurofisiopatologia da parte del personale dello Sponsor o di società terza incaricata dallo Sponsor, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

**ART. 3 – Inizio Sperimentazione e numero
pazienti**

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

AND

UCB BIOSCIENCES GMBH, a corporation incorporated under the laws of Germany having its registered offices at Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany acting on behalf of the study Sponsor, which is UCB BIOPHARMA SPRL whose principal place of business is at Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium, VAT Registration Number BE-0543573053 (hereinafter shortly and collectively referred to as the "**Sponsor**")

Hereinafter referred to individually as a "**Party**" and collectively as the "**Parties**".

**THE PARTIES AGREE TO THE FOLLOWING
TERMS AND CONDITIONS:**

ART. 1 – Recitals

All recitals and any and all attachments form an integral part of the present Agreement.

ART. 2 – Clinical Study Supervisors

The Institution appoints as principal investigator for the aforementioned Clinical Study following formal acceptance, Dr. Laura Canafoglia, U.O.C. Neurologia 6 – Neurofisiopatologia – Centro Epilessia, in the capacity of Principal Investigator (hereinafter referred to as the "**Principal Investigator**").

The technical and scientific manager for the Clinical Study on behalf of the Sponsor shall appoint a project manager and have contact with the health care professionals selected to plan and conduct the Clinical Study in compliance with the provisions of the regulations referred to in the premises.

The Institution will accept the monitoring visits that will be made at the U.O.C. Neurologia 6 – Neurofisiopatologia by the Sponsor's personnel or by a third party company appointed by the Sponsor, with the aim to verify the correct course of the Clinical Study.

**ART. 3 – Clinical Study Start and Number of
Patients**

The Clinical Study will start after obtaining all

Presso l'Istituto saranno arruolati circa 4 pazienti entro _____ (data stimata). Il numero complessivo massimo di pazienti, tra tutti i centri partecipanti (*nel mondo*), sarà approssimativamente di _____.

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

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

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

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

ART. 4 - Obbligazioni delle parti

4.1 Lo Sponsor si impegna a:

a) Fornire a propria cura e spese, all'Istituto, tramite il Servizio Farmaceutico (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 211/03 e succ. modd.) il Farmaco di Studio come previsto dal Protocollo e in accordo alla definizione del Decreto Ministeriale 21 Dicembre 2007, ovvero "Padsevonil", nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionato ed etichettato secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del Protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome dello Sperimentatore Principale.

necessary authorisations, in compliance with the regulations in force and the internal regulations.

At the Institution approximately 4 patients will be enrolled within _____ (expected date). The maximum total number of patients to be enrolled for all the participating sites (*worldwide*) will be approximately _____.

Since it is a multicentre Clinical Study with competitive enrolment, the number of patients for each site may vary, more or less, according to the enrolment capacity of the site.

The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Institution shall be previously agreed upon between the Principal Investigator and the Sponsor. The Principal Investigator is responsible for notifying such increase to the Ethics Committee. It is agreed that the increase in the number of patients at the above mentioned conditions does not require to add a new integration act to this Agreement; the per patient economic terms agreed will apply to all additional patients.

The Sponsor will promptly inform in writing the Principal Investigator about the closing date of enrolment either due to completion of number of patients totally required at international level or for expiry of scheduled times and the Principal Investigator shall consequently conduct the Clinical Study only with the patients already enrolled at the time of said notification.

The Sponsor will not be liable nor will it recognise any remuneration for those patients who have been enrolled by the Principal Investigator, on his initiative, exceeding the maximum number agreed or later than the date of the notice related to enrolment termination.

ART. 4 – Parties' Obligations

4.1 The Sponsor agrees to:

a) Supply under its responsibility and free of charge to the Institution, through the Pharmacy Department, (pursuant to art. 20, paragraph 2, Leg. Decree 211/03 and subsequent amendments) the Investigational Product as specified in the Protocol and according with the definition of Ministerial Decree 21 DEC 2007, i.e. "Padsevonil", , with quantities and methods necessary for the execution of the Clinical Study, packed and labelled according to details specified in the Protocol and to applicable regulations. The drugs must be accompanied by regular transport documentation specifying the

Il Servizio farmaceutico dell'Istituto assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore Principale che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario curerà la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. L'Istituto utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dallo Sponsor solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico dello Sponsor. Per l'esecuzione della Sperimentazione, lo Sponsor si impegna inoltre a fornire gratuitamente le CRF (<i>Schede Raccolta Dati</i>) - se in forma cartacea - ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa. c) Corrispondere all'Istituto quanto segue: A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF (<i>"Case Report Form"</i>) completata e ritenuta valida dallo Sponsor, lo Sponsor verserà l'importo come da Tabella Budget riportata nell'APPENDICE 1- PROGRAMMA DEI PAGAMENTI E BUDGET. Lo Sponsor provvederà, inoltre, a rimborsare all'Istituto tutti i costi aggiuntivi ragionevoli risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali servizi si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata direttamente dalla somministrazione del Farmaco di Studio o procedure eseguite correttamente richieste dal Protocollo. Tale rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Istituto siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto allo Sponsor (fermo restando l'anonimato del paziente). Non vi sarà compenso per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo. Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti semestralmente all'Istituto (Giugno/Dicembre) a fronte di emissione di regolare	products, quantity, manufacture batch, expiry date, reference to the Study Protocol, the department assigned and the name of Principal Investigator. The Pharmacy Department of the Institution ensures the proper storage of investigational product by applying all the necessary measures and delivering them to the Principal Investigator who will be their consignee from the time he takes delivery of them. He will keep and update a special load and unload register. The Institution will use the investigational products supplied by the Sponsor only and exclusively for the purpose of the Clinical Study, and will return to the same any and all remaining drugs at Clinical Study's conclusion with charges borne by the Sponsor. To carry out the Clinical Study the Sponsor agrees to supply free of charge the CRFs (<i>Case Report Forms</i>) – if in hard copies - and any additional material included in the Clinical Study or in any case needed for the execution of the same. c) Pay the following to the Institution: To cover the costs derived from and/or generated by the Clinical Study, for each eligible and assessable patient included and treated according to the Protocol, for whom a CRF (<i>"Case Report Form"</i>) is delivered properly filled in and considered valid by the Sponsor. Sponsor will pay the amount as per the Budget Table mentioned in the APPENDIX 1 - PAYMENT SCHEDULE AND BUDGET. The Sponsor shall moreover reimburse the Institution for all additional reasonable costs resulting from medical/diagnostic services not included in the Protocol or in subsequent amendments to the same, and not covered by the above-mentioned remuneration whenever these services are needed following a disturbance of the clinical status of the patient caused directly by the administration of the Investigational Product or properly performed procedures required by the Protocol. Such reimbursements will be paid only provided that these services and their related costs according to the fees of the Institution have been promptly notified, justified and documented in writing to the Sponsor (patient data shall be coded anyway). No fee will be paid for violation of inclusion criteria and in any case of incorrect and/or incomplete Protocol compliance.
--	---

fattura da parte della stessa e ricezione della fattura dalla CRO come indicato nella sezione D dell'Appendice I, qui allegata, sulla base di rendiconto presentato dallo Sponsor da inviare al seguente indirizzo:

Fondazione IRCSS
Istituto Neurologico "Carlo Besta"
U.O.C. Economico Finanziaria e Controllo di
Gestione
Via Celoria, 11,
20133 MILANO

La CRO provvederà a saldare la fattura emessa dall'Istituto entro 45 giorni dalla fine del mese in cui la fattura è stata ricevuta dalla CRO, come indicato nella sezione A dell'Appendice I, mediante bonifico bancario utilizzando seguenti riferimenti bancari:

Coordinate bancarie:

BANCA: BANCA POPOLARE DI SONDRIO
CODICE ABI: 01608
CODICE CAB: 05696
CONTO CORRENTE: 6200/ 21
IBAN: IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21
BIC/SWIFT: POSO IT 22

L'Istituto riconosce di accettare le responsabilità fiscali per il lavoro eseguito in base al presente Contratto. I compensi per i servizi riportati in Questo Contratto e nell'Appendice I allegata non includono tasse per beni e servizi, l'imposta sul Valore Aggiunto (IVA), tasse uniformi per vendite e altre tasse simili sui beni ("Tasse"). Se queste tasse sono richieste per legge, devono essere aggiunte ai compensi e riportate nella fattura secondo l'aliquota locale in vigore.

Codice Fiscale dell'Istituto: 01668320151

Partita IVA dell'Istituto (se l'IVA è applicabile): 04376340156

IVA non applicabile (vedi istruzioni di fatturazione riportati nell'Appendice I, sezione D).

d) Lo Sponsor osserverà tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

4.2 L'Istituto e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore Principale inoltre, terrà informato lo Sponsor ed il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale

The amounts for patient visits of this article shall be paid to the Institution on an bi-annually basis (June/ December) after issue of regular invoice from the same and receipt of the invoice by CRO as set forth in Appendix I, section D, hereto based on the statement submitted by the Sponsor to be sent to the following address:

Fondazione IRCSS
Istituto Neurologico "Carlo Besta"
U.O.C. Economico Finanziaria e Controllo di
Gestione
Via Celoria, 11,
20133 MILANO

The CRO shall settle the aforementioned invoice issued by the Institution within 45 days of the end of the month in which the invoice was received by CRO as set forth in Appendix I, section A, by bank transfer to the following bank account, using the following bank data:

Bank details:

BANK: BANCA POPOLARE DI SONDRIO
ABI Code: 01608
CAB Code: 05696
BANK ACCOUNT: 6200/ 21
IBAN: IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21
BIC/SWIFT: POSO IT 22

The Institution acknowledges that it is accepting tax liability for the work performed under this Agreement. The service fees included in this Agreement and in Appendix I hereto do not include goods and services tax, VAT, harmonized sales tax and other similar commodity taxes ("Taxes"). If such Taxes are required under law, they should be added to fees and shown on the invoice at the local applicable rate.

Institution's Tax ID Number: 01668320151

Institution's VAT Registration Number (if VAT is applicable): 04376340156

VAT not applicable (as per the invoicing instruction mentioned in the Appendix I, section D)

d) The Sponsor will comply with all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee's opinion.

4.2 The Institution and the Principal Investigator agree to comply with all the instructions, directives and recommendations specified in the opinion by the

PM

verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in Sperimentazione.

La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Istituto, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente. Lo Sponsor ha l'obbligo di comunicare all'Istituto il termine dell'obbligo della conservazione.

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

Ai sensi del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati - UE 2016/679 l'Istituto e lo Sponsor sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto del presente Contratto.

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

Lo Sperimentatore Principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati - UE 2016/679. L'Istituto sarà responsabile della conservazione di tale documento.

Le parti convengono inoltre di rispettare i requisiti di protezione dei dati stabiliti in "APPENDICE 2" (Protezione dei dati).

ART. 6 - Dati personali delle Parti

Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna Parte dichiara di essere informata sull'utilizzo dei suoi dati personali, e dà il proprio esplicito consenso, per i seguenti fini: i dati personali di ciascuna Parte e delle persone che per essa agiscono, sono raccolti, registrati, riordinati, memorizzati ed utilizzati per attività funzionali alla stipulazione ed alla esecuzione del rapporto contrattuale in essere tra le medesime Parti. Tali dati potranno altresì essere comunicati a terzi (quali a titolo esemplificativo ma non esaustivo società del Gruppo dello Sponsor, società fornitrici di servizi e/o di cui le Parti si avvalgano nell'esecuzione delle proprie attività), in Italia e/o all'estero anche al di fuori dell'Unione Europea, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti, diritti e obblighi, connessi all'esecuzione del presente Contratto.

Le Parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti dall'art. 7 del D. Lgs. 196/2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali) ed in particolare del diritto di richiederne l'aggiornamento,

Ethics Committee. The Principal Investigator in addition will inform the Sponsor and the Ethics Committee about the Clinical Study progress and will notify the same of any adverse events or serious side effects occurring during the Clinical Study, directly or indirectly related to the administration of the investigational drug.

The documentation related to the Clinical Study, which remains in the possession of Institution shall be kept for the period determined by the current regulations. The Sponsor is obliged to inform the Institution about the obligation deadline.

ART. 5 – Responsibility Concerning the Treatment of Patients' Personal Data

In accordance with General Data Protection Regulation – EU 2016/679 the Institution and the Sponsor are, each for its competence respectively, autonomous Controllers of the processing of data related to the execution of the Clinical Study subject of this Agreement.

The Principal Investigator as per the above Art. 2, is the responsible person of the data for which the Institution is the Controller.

The Principal Investigator, before starting the Clinical Study shall obtain from patients the specific written consent form that must be provided, *inter alia*, pursuant to General Data Protection Regulation – EU 2016/679. The Institution will be responsible for keeping such documents.

The Parties further agree to comply with the data protection requirements set forth in "APPENDIX 2" (Data Protection).

ART. 6 – Personal Data of the Parties

By signing this Agreement, each Party declares to be informed about the use of its personal data and provides its explicit consent to the following purposes: personal data of each party and of the people acting on their behalf is gathered, registered, memorised, organised and used for services necessary to enforce and implement this Agreement between the Parties. Such data may be as well notified to third parties (for example but not exclusively to the companies of the Sponsor Group, companies providing services and/or used by the Parties to carry out their services), in Italy and/or abroad also outside the EU, when this information is needed for the implementation, rights and obligations related to the execution of this Agreement.

The Parties as well acknowledge their rights according to art. 7 of the Legislative Decree

l'integrazione, la modifica, la rettifica o la cancellazione.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti d'informativa e consenso di cui al succitato Decreto Legislativo.

Tutte le parti devono mantenere riservate tutte le informazioni dei singoli soggetti che partecipano allo studio clinico e devono garantire che nessuno possa essere identificato in alcuna relazione, presentazione o pubblicazione. Le parti convengono inoltre di rispettare i requisiti di protezione dei dati stabiliti in "APPENDICE 2" (Protezione dei dati). Tutti i dati forniti alla CRO o allo Sponsor relativi ai pazienti dell'istituzione saranno forniti in forma codificata in conformità con il Protocollo.

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

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'Istituto manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso dello Sponsor. L'Istituto garantisce che l'obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore Principale e ai suoi collaboratori. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Sponsor.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dai Decreti Ministeriali del 12 Maggio 2006, del 21 Dicembre 2007 e successivi aggiornamenti.

Lo Sponsor si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore Principale ed al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa oppure [quando i CE avranno accesso alla sezione "risultati" dell'OsSC-Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica] lo Sponsor si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore Principale.

Affinché siano garantite la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale dovrà sottoporre allo Sponsor qualsiasi contenuto egli intenda divulgare, almeno 60 giorni prima della pubblicazione del manoscritto (il termine manoscritto deve includere qualsiasi documento o dispositivo contenente tale contenuto). Lo Sponsor avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche allo Sperimentatore

196/2003 (Code on personal data protection) and specifically the right to request the update, integration, modification, correction or cancellation of this data.

The provisions of this article fulfil the disclosure and consent requirements specified in this Legislative Decree.

All Parties shall keep confidential all information from individual subjects participating in the Clinical Study and shall ensure that none could be identified in any reports, submissions or publications. The Parties further agree to comply with the data protection requirements set forth in "APPENDIX 2" (Data Protection). Any data furnished to CRO or Sponsor concerning Institution's patients will be furnished in a coded form in accordance with the Protocol.

ART. 7 - Confidentiality - Policy of Publication of Data, Ownership of Data and Results

7.1 Apart from what is specified in this article 7, the Institution will keep the information related to the Clinical Study with maximum confidentiality and will not divulge confidential data to third parties without the written consent of the Sponsor. The Institution ensures that the secrecy obligation will be expanded to the Principal Investigator and her collaborators. These obligations of confidentiality and secrecy will be in force until the data are placed in the public domain by the Sponsor.

7.2 Data dissemination shall be performed according to what is specified in the Ministerial Decrees of 12 MAY 2006 and 21 DEC 2007 and subsequent amendments.

The Sponsor further takes responsibility for preparing the final Clinical Report and sending the summary of the Clinical Study results promptly to the Principal Investigator and to the Ethics Committee. Or [when the ECs have access to the "results" section of the OsSc [Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (National Monitoring Centre for Clinical Trials)] database the Sponsor takes all responsibilities for preparing the final Clinical Report, entering it in the appropriate section of the OsSC database and promptly sending it to the Principal Investigator.

In order to ensure the correct collection and processing of the results deriving from the Clinical Study, the Principal Investigator shall submit to the Sponsor any content he intends to divulge at least 60 days before publishing the manuscript (the term 'manuscript' shall include any or other document or device containing such content). The Sponsor will

RM

Principale. Lo Sperimentatore Principale accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti. Se lo Sponsor determina che il manoscritto proposto contiene materia brevettabile, lo Sponsor può richiedere di ritardare ulteriormente di novanta (90) giorni per depositare la domanda di brevetto o prendere altre misure appropriate per proteggere i propri interessi di proprietà.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore Principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dallo Sponsor, o da terzo da questi designato. Laddove la pubblicazione multicentrica ad opera dello Sponsor, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro dodici (12) mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore Principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Istituto, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati (CRF), la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, saranno di proprietà dello Sponsor, al quale verranno trasferiti in virtù della presente Contratto.

Eventuali risultati suscettibili di brevettazione, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà dello Sponsor nel rispetto delle normative vigenti. È consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto 7.2 precedente, nonché il diritto dello Sponsor di avere il tempo necessario per ottenere un'adeguata tutela della proprietà intellettuale e del segreto industriale.

ART. 8 - Copertura assicurativa

Si dà atto che lo Sponsor, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona retribuibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla Sperimentazione. Lo Sponsor ha stipulato con la compagnia Allianz Global Corporate & Specialty SE una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. _____

have 45 days from the date of receipt of the manuscript during which it may suggest changes to the Principal Investigator. The Principal Investigator will agree to add comments to the publication, which are not in contrast with data reliability and with the rights, safety and wellbeing of patients. If the Sponsor determines that the proposed manuscript contains patentable subject matter, the Sponsor may require an additional delay of ninety (90) days for the purpose of filing patent applications or taking other appropriate action to protect its proprietary interests.

In the case of multicentre Clinical Study, it is agreed that any publication by the Principal Investigator will take place only after the multicentre publication is done by the Sponsor, or by third party appointed by it. If this multicentre publication is not carried out within twelve (12) months of the end of the multicentre Study, the Principal Investigator will have the right to publish the results obtained at the Institution, in compliance with the specifications of this art. 7.

7.3 All data and outcomes related to the Clinical Study, including the case report forms (CRFs), documentation, information, materials and results generated in any form during the Clinical Study execution will be owned by the Sponsor, to whom they will be transferred in force of this Agreement.

Any results open to patenting, directly derived from the Clinical Study, will in any event be the Sponsor's property, in compliance with the norms in force. In this case, the investigators participating in the Clinical Study are also permitted to publish the Clinical Study's results, subject to the review procedures as per paragraph 7.2 above and the right of the Sponsor to have the time required to obtain adequate protection of its intellectual property and industrial secrecy.

ART. 8 – Insurance Cover

It is hereby acknowledged that the Sponsor, according to current regulations and laws, has entered into an appropriate insurance policy of civil liability against death and any other temporary and/or permanent disablement regarding the health of the patients involved in the Clinical Study or any other damage to persons, compensable and ascribable to the civil liability for all subjects participating in the Clinical Study. To such purpose the Sponsor has entered into the Clinical Study Civil Liability Insurance Policy no. _____ with

ART. 9 – Data effettiva e Termine del Contratto

Le Parti convengono che il presente Contratto avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura della Sperimentazione presso l'Istituto.

ART. 10 – Recesso - Interruzione anticipata e cessazione

Lo Sponsor si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dal Contratto stesso. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra Parte. Lo Sponsor si riserva inoltre il diritto di interrompere o cessare immediatamente la Sperimentazione in qualunque momento, e nel caso si abbia qualsiasi motivo di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore Principale e/o l'Istituto porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Inoltre, ogni Parte del presente Contratto ha il diritto di risolvere il Contratto entro trenta (30) giorni, tramite preavviso scritto, se l'altra Parte (che, nel caso dell'Istituto, comprende gli atti e le omissioni dello Sperimentatore Principale e le persone che agiscono per suo conto) non rispetta i termini materiali del presente Contratto e tale mancanza rimane trascurata nei trenta (30) giorni successivi la ricezione della notifica scritta dalla rispettiva altra Parte che specifica la natura della violazione.

Al verificarsi dell'interruzione o cessazione anticipata della Sperimentazione, lo Sponsor corrisponderà all'Istituto i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

ART. 11 – Registrazione e bolli.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso.

Tutte le spese di bollo dovute sul territorio italiano in base alla legge italiana in materia di imposta governativa per questo Contratto sono sostenute dallo Sponsor. Se le spese superano l'importo di Euro 300 in totale, la CRO deve notificare lo Sponsor per iscritto per ulteriore discussione prima di effettuare qualsiasi pagamento eccedente la somma di Euro 300.

ART. 12 – Foro competente e normativa applicabile.

La normativa applicabile al presente Contratto è

the Allianz Global Corporate & Specialty SE insurance company.

ART. 9 – Effective Date and Term of Agreement

The Parties agree that this Agreement shall be effective from the date of the last signing and will remain in effect until the closure of the Clinical Study at the Institution.

ART. 10 – Withdrawal – Early Interruption and Termination

The Sponsor reserves the right to withdraw from this Agreement in any moment with 30 days prior written notice. This notice shall be sent by registered letter with return receipt and will come into force when received by the other Party.

The Sponsor also reserves the right to interrupt or terminate the Clinical Study immediately at any moment, where it has any reason to believe that continuation of the Clinical Study may carry an unacceptable risk for the patients involved. If such event arises, the Principal Investigator and/or the Institution will promptly conclude any outstanding procedures, acting in order to ensure maximum protection of patients.

Furthermore, each Party of this Agreement has the right to terminate the Agreement upon thirty (30) days' written notice if the other Party (which, in the case of the Institution, includes acts and omissions of the Principal Investigator and people acting on his behalf) fails to abide by the material terms of this Agreement and such failure remains uncured during the thirty (30) days after receipt of the written notice by the respective other Party specifying the nature of the breach.

In the case of early interruption or termination of the Clinical Study, the Sponsor shall pay to the Institution only those fees and costs which actually accrued until such moment.

ART. 11 – Registration and Stamp Duty

This Agreement shall be registered only in case of use.

All relevant stamp costs due on Italian territory according to Italian law with regard to Italian government tax for this Agreement shall be sustained by the Sponsor. If the fees exceed the amount of Euro 300 in total, CRO must notify Sponsor in writing for further discussion prior to making any payment in excess of the sum of Euro 300.

ART. 12 – Jurisdiction and Governing Law

quella dello Stato Italiano.

Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione del presente Contratto, sarà competente in via esclusiva il Foro di Milano.

ART. 13 – Modifiche ed Emendamenti

Eventuali modifiche al presente Contratto potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il Contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

This Agreement shall be governed in accordance with the laws of Italy.

For any dispute deriving from the enforcement and interpretation of this Agreement, the Courts of Milan will be the only competent court.

ART. 13 - Changes and Amendments

Any change to this Agreement will be performed with prior agreement of the Parties and through appropriate written amendments.

The Parties acknowledge to each other that this Agreement has been negotiated in all its parts and therefore the provisions as per articles 1341 and 1342 of the civil code are not applicable.



Letto, approvato e sottoscritto/ Read, approved and undersigned

la FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA"

il Direttore Generale

Nome/Name : Paola Lattuada

Firma/Signature:

Data/Date:

UCB BIOSCIENCES GMBH

Il Legale Rappresentante/The Legal Representative

Nome/Name :

Firma/Signature:

Data/Date:

UCB BIOSCIENCES GMBH

Il Legale Rappresentante/The Legal Representative

Nome/Name :

Firma/Signature:

Data/Date:

Letto, compreso ed approvato dallo Sperimentatore Principale in relazione agli obblighi qui contenuti:
Read, acknowledged and approved by the Principal Investigator relating to his obligations set forth herein:

Lo Sperimentatore Principale/ Principal Investigator

Nome/Name : Dr.ssa Laura Canafoglia

Firma/Signature: _____

Data/Date: _____



APPENDICE 1 - Programma dei pagamenti e Budget	APPENDIX 1 -Payment Schedule and Budget
PROGRAMMA DEI PAGAMENTI	PAYMENT SCHEDULE
Protocollo n. EP0092	PROTOCOL NO. EP0092
A. TERMINI DI PAGAMENTO:	A. PAYMENT TERMS:
La CRO, per conto del PROMOTORE, rimborserà l'ISTITUTO in EURO con cadenza trimestrale entro 45 giorni dal ricevimento della fattura debitamente compilata dell'ISTITUTO. I rimborsi saranno calcolati sulla base della visita completata per ciascun SOGGETTO ARRUOLATO in conformità al Budget accluso nell'Allegato 1, salvo diversamente indicato nel budget per soggetto. Il novanta per cento (90%) di ogni pagamento dovuto, ivi comprese, ma non limitatamente a, le Visite non Programmate, sarà corrisposto sulla base dei dati di arruolamento del precedente trimestre confermati dalle CRF del SOGGETTO ARRUOLATO ricevute dall'ISTITUZIONE che si occupa dell'esame dei SOGGETTI ARRUOLATI. Il rimanente importo, fino al dieci per cento (10%), verrà ripartito in base alla verifica delle visite effettive dei SOGGETTI ARRUOLATI e sarà corrisposto dalla CRO, per conto del PROMOTORE, all'ISTITUTO a seguito dell'accettazione finale da parte della CRO delle pagine delle CRF, della risoluzione di tutte le richieste di chiarimento di dati, della ricezione e dell'approvazione di tutti i documenti normativi pendenti come richiesti dal PROMOTORE, della restituzione di tutte le forniture inutilizzate e dell'adempimento di tutte le altre condizioni applicabili stabilite nella presente CONVENZIONE. Nel caso in cui qualsiasi somma già corrisposta all'ISTITUTO da parte della CRO ecceda l'importo del pagamento finale, l'ISTITUTO dovrà prontamente rimborsare la differenza alla CRO.	CRO on behalf of SPONSOR will reimburse INSTITUTION in EURO quarterly within 45 days after the receipt of INSTITUTION's properly completed invoice. Reimbursements will be calculated on a completed visit per ENROLLED SUBJECT basis in accordance with the Budget included in Attachment 1 below, unless otherwise noted in the per subject budget. Ninety percent (90%) of each payment due, including but not limited to Unscheduled Visits, will be made based upon prior quarterly enrolment data confirmed by ENROLLED SUBJECT Case Report Forms (CRFs) received from the INSTITUTION supporting ENROLLED SUBJECT visitation. The balance of monies earned, up to ten percent (10%), will be pro-rated upon verification of actual ENROLLED SUBJECT visits, and will be paid by CRO on behalf of SPONSOR to the INSTITUTION upon final acceptance by CRO of the CRF pages, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by SPONSOR, the return of all unused supplies to SPONSOR or SPONSOR, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this AGREEMENT. If any money already paid to INSTITUTION by CRO exceeds the final payment amount, the difference shall be returned promptly by INSTITUTION to CRO.
(i) Pagamenti pro rata	(i) Pro-Rata Payments
Il pagamento per i SOGGETTI ARRUOLATI che non completano lo STUDIO può essere effettuato all'ISTITUTO su una base proporzionale. I pagamenti comprenderanno solo quei soggetti dello STUDIO che sono stati arruolati prima dell'interruzione anticipata dello STUDIO o della data in cui è ricevuto l'avviso di tale interruzione anticipata, a seconda di quale tra le due sia posteriore.	Payment for ENROLLED SUBJECTS who do not complete the STUDY may be made to INSTITUTION on a pro rata basis. Payment will include only those STUDY Subjects who were enrolled before the premature termination of the STUDY or the date that notice is received of such premature termination, whichever is later.
Qualora il PROMOTORE dovesse terminare lo STUDIO prima del completamento, le spese e i compensi pro rata saranno pagati come specificato	Should SPONSOR terminate the STUDY prior to completion, pro-rated expenses and fees shall be paid as set forth in the budget below for each

RM

nel budget sotto per ciascuna visita di un SOGGETTO ARRUOLATO eseguita prima dell'interruzione anticipata dello STUDIO o della data in cui è ricevuto l'avviso di tale interruzione anticipata, a seconda di quale tra le due sia posteriore.	ENROLLED SUBJECT's visit performed before the premature termination of the STUDY or the date notice is received of such premature termination, whichever is later.
Qualora l'ISTITUTO abbia sostenuto altri costi non annullabili in conformità alla sezione 9.2 del Contratto, l'ISTITUTO dovrà fornire una giustificazione scritta alla CRO per la sua revisione e approvazione e il pagamento di tali costi è soggetto all'approvazione del PROMOTORE.	If other non-cancelable costs are incurred by INSTITUTION in accordance with Section 9.2 of the Agreement, written justification must be provided to CRO for review and approval, and payment of such costs is subject to SPONSOR's approval.
Attraverso le CRF verrà autorizzato il pagamento in base allo status del SOGGETTO ARRUOLATO secondo i seguenti criteri:	CRFs will qualify for payment based on ENROLLED SUBJECT status as follows:
visite completate secondo il PROTOCOLLO: completamente pagabile;	Visits completed per PROTOCOL, fully payable;
sospensione dovuta ad evento avverso: calcolato in base al numero delle visite completate;	Discontinued due to adverse event, prorated for the number of completed visits;
altra sospensione o SOGGETTO ARRUOLATO perso al follow up: calcolato in base al numero delle visite completate.	Other discontinuation or ENROLLED SUBJECT lost to follow up; prorated for the number of completed visits.
Attraverso le CRF non sarà autorizzato il pagamento a fronte di:	CRFs will not qualify for payment as follows:
violazione grave e inabilitante del PROTOCOLLO.	Major, disqualifying PROTOCOL violation.
I pagamenti che sono ritenuti in violazione del PROTOCOLLO possono essere corrisposti fino al momento in cui si è verificata la violazione a discrezione del PROMOTORE.	Payments that are deemed to have been in violation of the PROTOCOL may be paid up to the point prior to when the violation occurred at the discretion of SPONSOR
L'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE si impegnano a fornire dati dello STUDIO puntuali e precisi in conformità al PROTOCOLLO per consentire al PROMOTORE di adempiere alle sue responsabilità secondo le Linee guida ICH GCP relative alla gestione e supervisione della sperimentazione. L'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE si impegnano a realizzare ogni ragionevole sforzo per garantire che:	INSTITUTION and/or INVESTIGATOR agree to provide timely and accurate STUDY data in accordance with the PROTOCOL to enable the SPONSOR to fulfil its ICH GCP responsibilities related to trial management and oversight. INSTITUTION and/or INVESTIGATOR agree to make all reasonable efforts to ensure:
1. L'immissione dei dati delle CRF o eCRF (scheda raccolta dati elettronica) sia completata entro 7 giorni di calendario di disponibilità dei dati dalla fonte; e	1. Case report form (CRF or eCRF) data entry is completed within 7 calendar days of data availability from the source; and
2. Le risposte alle richieste di chiarimenti associate siano completate entro 7 giorni di calendario dall'invio/aggiornamento della richiesta.	2. Responses to associated queries are completed within 7 calendar days of query initiation/update.
Inoltre, l'ISTITUTO e/o lo SPERIMENTATORE si impegnano a fare tutto quanto in loro potere per	Additionally INSTITUTION and/or INVESTIGATOR agrees to make best efforts to meet shorter

RM

soddisfare tempistiche più brevi per l'inserimento dei dati e la risoluzione di richieste di chiarimenti quando richiesto dal PROMOTORE o dalla CRO che agisce per conto del PROMOTORE sulla base di esigenze dettate da tappe chiave dello STUDIO (ad es. analisi ad interim o chiusura di database).	timelines for data entry and query resolution when requested by SPONSOR, or CRO acting on behalf of SPONSOR, when STUDY milestones warrant (e.g. interim analysis or database lock).
B. PAGAMENTI PER I MANCATI SUPERAMENTI DELLO SCREENING:	B. SCREENING FAILURE PAYMENTS:
Per mancati superamenti dello screening nello STUDIO si intendono soggetti dello STUDIO che vengono valutati, ma che non possono essere randomizzati in base a quanto stabilito nel PROTOCOLLO. Il rimborso per i mancati superamenti dello screening saranno pagati con un importo onnicomprensivo di euro 1.571,00 per ogni mancato superamento dello screening avente i necessari requisiti, a patto che non eccedano tre mancati superamenti dello screening per ogni paziente randomizzato. Ciò si applica solo a valutazioni associate a screening (quando il consenso del paziente sia stato ottenuto) piuttosto che a pre-screening (per esempio, revisionare cartelle o altri documenti clinici). L'ISTITUTO concorda nell'usare il necessario impegno per selezionare pazienti appropriati per lo STUDIO.	Screen failures for the STUDY are defined as STUDY subjects that are screened but could not be randomized as defined in the PROTOCOL. Screen Failure reimbursement will be paid at a flat rate of 1.571,00 for each eligible screen failure at screening visit, not to exceed THREE screen failure(s) paid to every ONE subject randomized. This only applies to assessments associated with screening (once the subject's consent has been obtained) as opposed to pre-screening (e.g. reviewing medical charts, clinic records, etc.). INSTITUTION agrees to use reasonable efforts to select appropriate STUDY subjects.
Per poter ottenere il rimborso di dette visite di screening, l'ISTITUTO dovrà: (i) inviare alla CRO le pagine completate delle CRF dei mancati superamenti dello screening e qualsiasi ulteriore informazioni che potrebbe essere richiesta dalla CRO al fine di documentare in maniera appropriata le procedure di screening sui pazienti, (ii) impiegare procedure e processi di screening adeguati per assicurare che vengano inseriti nel processo di screening solo soggetti idonei e (iii) conservare la documentazione appropriata per la verifica, qualora venga richiesta. Il PROMOTORE ha il diritto di ridurre o di cessare, a propria esclusiva discrezione, i pagamenti per i mancati superamenti dello screening a seguito della revisione della documentazione relativa ai soggetti che hanno preso parte allo screening e alle procedure di screening eseguite. Inoltre, detti pagamenti saranno soggetti all'approvazione da parte del PROMOTORE e alle altre condizioni e modalità, ove esistenti, contenuti nel presente CONTRATTO.	To be eligible for reimbursement of such screening visit, INSTITUTION must: (i) submit to CRO completed screening failure CRF pages and any additional information, which may be requested by CRO to appropriately document the patient screening procedures, (ii) employ reasonable screening procedures and processes to ensure that only appropriate subjects are entered into the screening process, and (iii) have proper documentation available for verification, if requested. SPONSOR has the right to reduce or cease the screening failure payments, in its sole discretion, upon its review of the documentation relating to the subjects entered into screening and the screening procedures performed. Furthermore, such payments will be subject to SPONSOR approval and the other terms and conditions, if any, set forth herein.
C. VISITE NON PROGRAMMATE:	C. UNSCHEDULED VISITS:

La CRO per conto del PROMOTORE pagherà l'ISTITUTO per le visite non programmate richieste dal PROTOCOLLO e per le procedure eseguite durante dette visite come comprovato dalle pagine delle CRF completate e inviate e da tutte le ulteriori informazioni che il PROMOTORE possa richiedere per documentare in maniera appropriata le procedure eseguite. Una volta che le CRF completate e tutte le ulteriori informazioni che il PROMOTORE possano aver richiesto per documentare in maniera appropriata le procedure eseguite per le visite non previste siano state ricevute e accettate dal PROMOTORE, il pagamento per le visite non programmate sarà incluso nel pagamento programmato.	CRO on behalf of the SPONSOR will pay INSTITUTION for unscheduled visits required by the PROTOCOL and performed at said visit as documented by completed and submitted CRF pages and any additional information that SPONSOR may request to appropriately document the procedures performed. Once the completed CRF and any additional information which may be requested by SPONSOR to appropriately document the procedures performed for the unscheduled visit have been received and accepted by SPONSOR, payment for the unscheduled visit will be included in the scheduled payment.
D. PAGAMENTI DEL IRB/CEI:	D. IRB/IEC PAYMENTS:
I costi del IRB/CEI saranno rimborsati dalla CRO sulla base dell'accettazione e non sono inclusi nel BUDGET allegato. Qualsiasi successiva rappresentazione o rinnovo, previa approvazione da parte del PROMOTORE, saranno rimborsati dalla CRO per conto del PROMOTORE previo ricevimento di una fattura e della documentazione appropriata.	IRB/IEC costs will be reimbursed by CRO on a pass-through basis and are not included in the attached BUDGET. Any subsequent re-submissions or renewals, upon approval by SPONSOR, will be reimbursed by CRO on behalf of the Sponsor upon receipt of an invoice and appropriate documentation.
E. ALTRI PAGAMENTI:	E. OTHER PAYMENTS:
TARiffe PER LA REVISIONE DI CARTELLE CLINICHE La tariffa per la revisione di cartelle cliniche dei pazienti è di euro 40 EURO per ciascuna revisione di cartelle cliniche, inclusi i costi generali dell'ente, e sarà corrisposta separatamente a seguito dell'emissione di idonea fattura. In nessun caso il compenso per revisioni di cartelle cliniche addizionali dovrà eccedere l'ammontare di EURO 1200, senza la previa approvazione della CRO.	PATIENT MEDICAL CHART REVIEW FEES A patient medical chart review fee in the amount of 40 EUR per chart review, which includes institutional overhead, will be made on a pass through basis upon receipt of the original supporting invoices. In no event shall the compensation for the additional chart review exceed total amount of 1.200 EUR without CRO's prior approval.
NON SARANNO PRESE IN CONSIDERAZIONE ULTERIORI RICHIESTE DI FINANZIAMENTO SENZA IL CONSENSO DELLA CRO e/o DEL PROMOTORE.	NO OTHER ADDITIONAL FUNDING REQUESTS WILL BE CONSIDERED WITHOUT THE CONSENT OF CRO and /or SPONSOR.
F. CONDIZIONI DI PAGAMENTO:	F. PAYMENT CONDITIONS:
(i) Beneficiario	(i) Payee
L'ISTITUTO è la parte designata come beneficiario del pagamento ("BENEFICIARIO") ai sensi della presente CONVENZIONE. L'ISTITUTO quale BENEFICIARIO accetta gli obblighi fiscali per il	INSTITUTION is the designated party to be paid ("PAYEE") under this AGREEMENT. INSTITUTION as PAYEE is accepting tax liability for the work performed under this AGREEMENT.

lavoro eseguito in base alla presente CONVENZIONE. Le istruzioni di pagamento sono state trasmesse alla CRO come specificato sotto. Eventuali modifiche ai dati del BENEFICIARIO dovranno essere comunicate tempestivamente per iscritto alla CRO.	Payment instructions have been transmitted to CRO hereto below. Any changes to PAYEE details shall be notified in writing to CRO without delay.
Dettagli del BENEFICIARIO	PAYEE / PAYEE Details
Numero Protocollo: EP0092	PROTOCOL Number: EP0092
Numero del Centro: 452	Site Number: 452
Nome del BENEFICIARIO: FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA"	PAYEE Name: FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA"
Indirizzo del BENEFICIARIO: Via Celoria 11	PAYEE Address: Via Celoria 11
Indirizzo – Linea 2	Address Line 2:
Indirizzo – Linea 3:	Address Line 3:
Provincia/Stato/Nazione: MILANO/ITALIA/ITALIA	Province/State/Country: MILANO/ITALIA/ITALIA
Città: MILANO	City: MILANO
Codice Postale: 20133	Postal Code: 20133
Nazione: ITALIA	Country: ITALIA
Contatto BENEFICIARIO: Dipartimento Ricerca e Sviluppo Clinico	PAYEE Contact: Dipartimento Ricerca e Sviluppo Clinico
Numero telefonico Contatto del BENEFICIARIO: +39 022394 2020	PAYEE Contact Phone Number: +39 022394 2020
Indirizzo E-mail: crc@istituto-besta.it	Remittance E-mail Address: crc@istituto-besta.it
Indirizzo e-mail del settore Finanziario generale se diverso da quello sopra ragioneria@istituto-besta.it	General Finance contract e-mail address if different from above: sopra ragioneria@istituto-besta.it
NPI:	NPI:
Codice Fiscale: 01668320151	Tax ID: : 01668320151
Numero Partita IVA/GST /TIN/SSN: 0437634015:	VAT/GST Registration/TIN/SSN number: 04376340156:
Titolare del Conto Corrente Bancario: FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA"	Bank Account Holder Name: FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA"
Numero Conto Corrente: 6200/21	Bank Account Number: 6200/21
IBAN (International Bank Account Number): IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21	IBAN (International Bank Account Number): IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21
Nome Banca: Banca Popolare di Sondrio	Bank Name: Banca Popolare di Sondrio
Agenzia Bancaria numero: Agenzia 9	Bank Number: Agenzia 9
Numero Succursale Bancaria :	Bank Branch Number :
Codice Identificativo Bancario: :	Bank Identification Code:
L'ISTITUTO come BENEFICIARIO è tenuto a informare la CRO per iscritto di qualsiasi eventuale modifica o aggiornamento richiesti delle istruzioni di pagamento e/o delle coordinate bancarie all'indirizzo email indicato di seguito: InvestigatorPaymentSupportDesk3@PAREXEL.com. Fino a quando tale notifica scritta sia fornita, le PARTI concordano che nessun emendamento alla presente CONVENZIONE sia richiesto, qualora	INSTITUTION as PAYEE is obliged to inform CRO, in writing, of any changes or required updates of payment instructions and/or bank details to the following email address: InvestigatorPaymentSupportDesk3@PAREXEL.com. To the extent that such written notice is provided, the PARTIES agree that no amendments to this AGREEMENT shall be required in the event that

qualche istruzione di pagamento sopra indicata sia modificata nel corso dello Studio. La CRO non accetta alcuna responsabilità per istruzioni di pagamento che vengano fornite in maniera non corretta da uno dei beneficiari indicati di seguito:	any of the above listed PAYEE details are modified during the course of the STUDY. CRO accepts no liability for incorrect PAYEE details provided by any other PAYEE hereunder.
(ii) Pagamenti periodici	(ii) Periodic Payments
L'ISTITUTO dovrà presentare le fatture per i servizi eseguiti e per le spese sostenute (come definite sopra) su base trimestrale. I pagamenti saranno effettuati mediante bonifico elettronico al conto bancario sopra indicato. La CRO dovrà fornire all'ISTITUTO le informazioni necessarie per determinare l'importo del compenso dovuto all'ISTITUTO. L'ISTITUTO dovrà emettere la propria fattura sulla base di tali informazioni. I pagamenti saranno effettuati unicamente quando i seguenti criteri saranno soddisfatti:	INSTITUTION shall submit invoices for services performed and expenses incurred (as defined above) on a quarterly basis. Payments will be made by electronic wire to the bank account stated above. CRO shall provide INSTITUTION with the information necessary to determine the amount of remuneration due to INSTITUTION. INSTITUTION shall issue its invoice based on this information. Payments shall only be made when the following criteria have been met:
(a) i soggetti dello STUDIO soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione come definiti nel PROTOCOLLO; e	(a) STUDY Subject meets the inclusion and exclusion criteria as defined in the PROTOCOL; and
(b) le procedure dello STUDIO sono state condotte nel pieno rispetto del PROTOCOLLO; e	(b) STUDY procedures have been conducted in full compliance with the PROTOCOL; and
(c) le CRF completate per il trimestre sono state consegnate a e/o ricevute dalla CRO in conformità a qualsiasi scadenza stipulata e i dati in esse contenuti possono essere verificati mediante riferimento alle cartelle cliniche del SOGGETTO ARRUOLATO e sono completi e corretti.	(c) Completed CRFs for the quarter have been delivered to and/or received by CRO according to any stipulated points in time and the data contained therein can be verified by reference to the ENROLLED SUBJECT's medical files and is complete and correct.
Tutti i pagamenti sono soggetti alle ritenute fiscali previste in base alle giurisdizioni applicabili.	All payments are subject to withholding taxes required under the applicable jurisdictions.
(iii) Pagamento finale	(iii) Final Payment
Fatti salvi i criteri sopra definiti, il pagamento finale è subordinato alle seguenti condizioni aggiuntive:	Notwithstanding the criteria defined above, the final payment shall be contingent upon the following additional conditions:
(a) tutte le visite previste dei soggetti sono state completate; e	(a) all required Subject visits have been completed; and
(b) il PROMOTORE ha ricevuto tutti i dati del soggetto in una forma adeguata per l'analisi; e	(b) SPONSOR has received all Subject data in a form suitable for analysis; and
(c) tutte le richieste di chiarimenti relative ai dati sono state risolte in maniera soddisfacente per il PROMOTORE; e	(c) all data clarification queries have been resolved to SPONSOR's satisfaction; and
(d) il PROMOTORE ha verificato che tutta la documentazione richiesta per legge è completa, e	(d) SPONSOR has verified that all required regulatory documentation is complete, and
(e) l'ISTITUTO ha restituito tutte le necessarie attrezzature, farmaci e altri materiali al PROMOTORE, alla CRO o alle sue AFFILIATE; e	(e) INSTITUTION has returned all required equipment, drugs and other material to SPONSOR or CRO or its AFFILIATES; and
(f) la visita di conclusione dello STUDIO è stata completata; e	(f) the STUDY close-out visit has been completed; and
(g) l'ISTITUTO ha fornito le fatture finali	(g) INSTITUTION has provided final

Page 18 of 30

ITALY - INSTITUTION CTA with Principal Investigator signing in Acknowledgement
Protocol: EP0092
Fondazione IRCSS Istituto Neurologico "Carlo Besta"
PI: Canafoglia
CONFIDENTIAL

RM

entro 45 giorni dalla visita di conclusione.	invoices within 45 days of close-out visit.
L'ISTITUZIONE avrà 60 giorni dal ricevimento del pagamento finale ai sensi del presente Contratto per identificare eventuali discrepanze e per risolvere eventuali controversie sui pagamenti con la CRO.	INSTITUTION shall have 60 days from the receipt of the final payment under this Agreement to identify discrepancies and resolve any payment disputes with CRO.
G. ISTRUZIONI DI PAGAMENTO:	G. PAYMENT INSTRUCTIONS:
(iii) I pagamenti saranno effettuati dalla CRO entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento, revisione e approvazione di una fattura che dovrà avere sostanzialmente la forma indicata nell' <u>Allegato 2</u> .	(iii) Payments shall be made by CRO and shall be paid within forty five (45) days of receipt, review and approval of an invoice substantially in the form shown in <u>Attachment 2</u> .
(iv) Si prega di inviare le fatture via e-mail nel formato indicato nell' <u>Allegato 2</u> alla CRO al seguente indirizzo di posta elettronica:	(iv) Please electronically e-mail invoices in the format shown in <u>Attachment 2</u> to CRO at the following e-mail address:
PIILPayablesInvoices@parexel.com	[PIILPayablesInvoices@parexel.com
Qualora per qualsiasi motivo la trasmissione via e-mail non sia possibile, si prega di inviare le fatture nel formato indicato nell' <u>Allegato 2</u> al seguente indirizzo postale:	If for some reason electronic e-mail transmission is not possible then please send invoices in the format shown in <u>Attachment 2</u> to the following postal address:
PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 – Ireland	PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 -. Ireland
I costi addebitati per i servizi eseguiti e le spese sostenute nella stessa giurisdizione UE in cui si trova la sede dello SPONSOR (sulla base dell'indirizzo postale sopra indicato) saranno trattati come forniture locali ai fini dell'IVA e le fatture dovrebbero riflettere questo trattamento.	Charges raised for services performed and expenses incurred in the same EU jurisdiction where the SPONSOR has its place of business, (based on the postal address shown above); are expected to be treated as local supplies for VAT purposes and Invoices should reflect this treatment.
Si prega di notare che tutte le fatture, preferibilmente fornite in inglese per consentire pagamenti più rapidi, devono contenere le seguenti informazioni:	Please note that all invoices, preferably provided in English to facilitate faster payment, must contain the following information:
(a) numero di PROTOCOLLO; EP0092 e	(a) PROTOCOL Number EP0092; and
(b) numero della fattura; e	(b) Invoice Number; and
(c) data della fattura; e	(c) Invoice Date; and
(d) data e descrizione dei servizi forniti; e	(d) Date & Description of Services Provided; and
(e) numero di progetto della CRO; e	(e) CRO Project Number; and
(f) importo totale da pagare	(f) Total amount payable
(g) tasso di cambio utilizzato (ove applicabile); e	(g) Exchange rate used (where applicable); and
(h) nome dello SPERIMENTATORE; e	(h) INVESTIGATOR Name; and
(i) numero del centro; e	(i) Site Number; and
(j) nome e indirizzo del BENEFICIARIO (per questo CONTRATTO); e	(j) PAYEE Name and Address (per this AGREEMENT); and

(k) indirizzo della CRO di cui sopra	(k) CRO Address listed above
Le fatture e la documentazione associata non devono contenere dati personali del paziente (ad es., nome, data di nascita, iniziali, ecc.) che dovranno essere resi anonimi al momento dell'invio alla CRO.	Invoices and associated documentation should be de-identified of patient personal information (e.g. name, date of birth, initials, etc.) prior to being submitted to CRO.
Qualora il BENEFICIARIO sia soggetto a IVA o altra imposta su beni e servizi (Goods and Service Tax, GST) si devono fornire inoltre le seguenti informazioni:	Where the PAYEE is VAT/GST registered then the following information should also be provided:
(a) numero di Partita IVA/numero di registrazione GST del fornitore (BENEFICIARIO) preceduto dal codice paese (se applicabile); e	(a) VAT / GST registration number of the supplier (PAYEE), prefixed with their country code (if applicable); and
(b) nome, indirizzo e numero di Partita IVA/numero di registrazione GST del cliente (CRO); e	(b) Name, address and VAT / GST registration number of the customer (CRO); and
(c) sul lato anteriore della fattura la dicitura "Inversione contabile"	(c) On the face of the invoice the words "Reverse Charge"
<u>Le fatture devono presentarsi sostanzialmente nella forma specificata nell'Allegato 2.</u>	<u>Invoices must be substantially in the form set forth in Attachment 2.</u>

<u>Allegato 1</u>	<u>Attachment 1</u>
I pagamenti come descritti all'interno del BUDGET non verranno corrisposti all'ISTITUTO per le tappe chiave che non sono state raggiunte come definite nel presente..	Payments, as described within the BUDGET, will not be made to INSTITUTION for any milestone that is not achieved as defined herein.



Procedures / Procedure	Budget / Budget	V1 / V1	V2 BL / V2 BL	TC / TC	V3 / V3	TC / TC	V4 / V4	V5 / V5	V6 / V6	V7 (EDV/EOT) / V7 (EDV/EOT)	TC / TC	V8 (conversion) / V8 (Conversione)	V8 (Taper) / V8 (Riduzione graduale della dose)	V9 / V9	Unscheduled Visit / Visita non programmata
Informed consent / Consenso informato	31	31													
Medical History w/demographics, general medical procedures, epilepsy, AED history, & habits/lifestyle, including documentation in accordance with Protocol / Anamnesi medica con dati demografici, anamnesi medica generale, delle procedure, dell'epilessia, anamnesi dell'uso dei farmaci antiepilettici (AED), abitudini/stile di vita, compresa la documentazione in conformità con il Protocollo	72	72													
Inclusion/Exclusion criteria / Criteri di inclusione/esclusione	29	29	29												
C-SSRS, physician administered / C-SSRS, somministrato dal medico	39	39	39		39		39	39	39	39		39		39	
Physical examination (includes vital signs) - full / Esame obiettivo (inclusi segni vitali) - completo	27				27			27	27						
Physical examination (includes vital signs) - brief / Esame obiettivo (inclusi segni vitali) - breve	85	85								85		85			
Neurological examination, full / Esame neurologico - Completo	64		64				64							64	
Neurological examination, brief / Esame neurologico - breve	66	66								66		66			
Psychiatric & Mental Status / Stato psichiatrico e mentale	51		51				51							51	
12-lead ECG: Includes tracing, interpretation and report / ECG a 12 derivazioni: include tracciatura, interpretazione e referto	11		11		11		11	11	11	11		11		11	
Echocardiogram / Ecocardiogramma	48	48	48		48		48	48	48	48		48		48	
Interpretation and Report of Echocardiogram / Interpretazione e refertazione dell'ecocardiogramma	537	537													
Blood draw - in accordance with the Protocol (excluding PK samples) / prelievo di sangue in accordo col protocollo (eccetto campioni PK)	105														
PSL PK Sample Collection using MITRA / Raccolta campione per l'analisi della PK di PSL usando MITRA	13	13	13				13		13	13		13		13	
AED PK Sample Collection / Raccolta campione per l'analisi della PK degli AED	12	12	12						12	12					
Urinalysis / Analisi delle urine	8	8	8				8		8	8		8		8	
Lab handling and/or shipping of ALL specimen(s) to lab / Gestione e/o spedizione presso il laboratorio di TUTTI i campioni	13	13	13		13		13	13	13	13		13		13	
Seizure evaluation (count & type) / Valutazione delle crisi convulsive (conteggio e tipo)	17		17	X / X	17	X / X	17	17	17	17	X / X	17		17	
Concomitant medications/procedures and (HRL) / Procedure farmaci concomitanti e (HRL)	18	18	18	X / X	18	X / X	18	18	18	18	X / X	18		18	
Recording Adverse events / Registrazione degli eventi avversi	19	19	19	X / X	19	X / X	19	19	19	19	X / X	19		19	
Procedures Sub Total / Subtotale procedure		1,095	342	0	205	0	314	205	190	362	0	337	337	301	39

ITALY - INSTITUTION CTA with Principal Investigator signing in Acknowledgement

Protocol: EP0092

Fondazione IRCSS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

PI: Canafoglia

CONFIDENTIAL

Non Procedures / Non procedure	Budget / Budget	V1 / V1	V2 BL / V2 BL	TC / TC	V3 / V3	TC / TC	V4 / V4	V5 / V5	V6 / V6	V7 (EDV/ECOT) / V7 (EDV/ECOT)	TC / TC	V8 (conversion) / V8 (Conversione)	V8 (Taper) / V8 (Riduzione graduale della dose)	V9 / V9	Unscheduled Visit / Visita non programmata
Pharmacy - dispensa drug (oral tablets) - Per Visit / Farmacia - Dispensazione farmaco (comprese per uso orale) - Per visita	22		22		22		22	22	22	22					
Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per Visit / Coordinatore dello studio, acquisizione elettronica dei dati (EDC) - Per visita	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Study Coordinator - Per Visit / Coordinatore dello studio - Per visita	71	71	71	35.5	71	35.5	71	71	71	71	35.5	71	71	71	71
Physician - (includes documentation of previous video EEG & MRI at V1) - Per Visit / Medico - (include documentazione degli EEG e RM video precedenti alla V1) - Per visita	161	161	161		161		161	161	161	161		161	161	161	161
Site Instruction to Subjects for Subjects to complete his/her questionnaires - Per Visit / Istruzioni del centro ai soggetti sul completamento dei questionari - Per visita	23		23												
Site Collection and Monitoring/Review of Subject questionnaires - Per Visit / Raccolta e monitoraggio/valutazione dei questionari del paziente da parte del centro - Per visita	16		16				16			16				16	
Non Procedures Sub Total / Subtotale non procedure		259	320	63	281	63	297	281	281	297	63	259	259	275	259
Overhead (all costs) / 16%		217	106	10	78	10	98	78	75	105	10	95	95	92	48
Costi di gestione (tutti i costi)															
Total Cost Per Visit with Overhead / Costo totale per visita comprensivo di costi di gestione		1,571	768	73	564	73	709	564	546	764	73	691	691	668	346
Total Cost Per Patient Conversion (€) / Costo totale per paziente Conversione (€)		7,063													
Total Cost Per Patient Taper (€) / Costo totale per paziente Riduzione graduale (€)		7,063													

X = fee was included in the SC's fee per visit /
X = spese incluse nelle spese SC per visita

ITALY - INSTITUTION CTA with Principal Investigator signing in Acknowledgement
Protocol: EP0092
Fondazione IRCSS Istituto Neurologico "Carlo Besta"
PI: Canafoglia
CONFIDENTIAL

Conditional Procedures (in accordance with the Protocol - site to send CR0 invoice and Overhead can be included) / Procedure condizionali (in conformità con il Protocollo; il centro deve inviare una fattura alla CRO, possono essere inclusi i costi di gestione) / MRI (brain and without contrast) / RM (cerebrale e senza mezzo di contrasto)

Budget / Budget	V1 / V1	V2 BL / V2 BL	TC / TC	V3 / V3	TC / TC	V4 / V4	V5 / V5	V6 / V6	V7 (EDV/EOT) / V7 (EDV/EOT)	TC / TC	V8 (conversion) / V8 (Conversione)	V8 (Taper) / V8 (Riduzione graduale della dose)	V9 / V9	Unscheduled Visit / Visita non programmata
498	498													
127	127													
537								537					537	
105								105					105	
13	13	13		13		13	13	13	13		13	13	13	13
13	13	13		13		13	13	13	13		13	13	13	13
20	20								20					
15		15		15		15	15	15			15	15	15	15
9		9	9	9		9	9	9	9					

Interpretation and Report of fMRI / Interpretazione e referenziazione della RM
 Echocardiogram / Ecocardiogramma
 Interpretation and Report: Echocardiogram / Interpretazione e referenziazione: Ecocardiogramma
 Blood draws for Safety in accordance with Protocol (could occur at any visit that is not a telephone visit) / Prelevi di sangue per la sicurezza in conformità con il Protocollo (possono essere effettuati nel corso di qualsiasi visita che non sia una visita telefonica)
 Lab handling and/or shipping of any safety blood specimen (could occur at any visit that is not a telephone visit) / Gestione e/o spedizione presso il laboratorio di qualsiasi campione di sangue di sicurezza (possono essere effettuate nel corso di qualsiasi visita che non sia una visita telefonica)
 Serum pregnancy test / Test di gravidanza su siero
 Urine pregnancy test / Test di gravidanza sulle urine
 Withdrawal criteria / Criteri di ritiro

ITALY - INSTITUTION CTA with Principal Investigator signing in Acknowledgement
 Protocol: EP0092
 Fondazione IRCSS Istituto Neurologico "Carlo Besta"
 PI: Canafoglia
 CONFIDENTIAL

[INSERIRE NOME DEL BENEFICIARIO]	[INSERT NAME OF PAYEE]
[INSERIRE INDIRIZZO]	[INSERT ADDRESS]
[INSERIRE INDIRIZZO]	[INSERT ADDRESS]
[INSERIRE INDIRIZZO]	[INSERT ADDRESS]
[INSERIRE PARTITA IVA (se applicabile)]	[INSERT VAT NUMBER (if any)]
Emessa a: UCB BIOSCIENCES GMBH Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim Germany Inviata a: PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 – Ireland	Issued to: UCB BIOSCIENCES GMBH Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim Germany Send to: PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 - Ireland
Numero Partita IVA UCB BIOSCIENCES GMBH: DE813201746	UCB BIOSCIENCES GMBH VAT registration Number: DE813201746
Fattura N°:	Invoice No:
Data:	Date:
<i>Numero di PROTOCOLLO: EP0092</i>	<i>PROTOCOL Number: EP0092</i>
<i>Numero di Progetto: 240683</i>	<i>Project Number: 240683</i>
<i>Numero del centro: 452</i>	<i>Site Number: 452</i>
Servizi relativi allo svolgimento di una sperimentazione clinica nel periodo dal [inserire data] al [inserire data].	Services in relation to the carrying out of a clinical trial in the period from [insert date] to [insert date].
[inserire il tasso di cambio se la fattura è emessa in una valuta diversa dalla valuta del contratto]	[Insert exchange rate if invoice is issued in a different currency to contract currency]
Importo totale dovuto	Total due
[inserire valuta]	[Insert Currency]

APPENDICE 2	APPENDIX 2
PROTOCOLLO n. EP0092	PROTOCOL No. EP0092
PROTEZIONE DEI DATI	DATA PROTECTION
1. Le PARTI convengono di conformarsi ai principi di riservatezza medica in merito ai SOGGETTI ARRUOLATI coinvolti nello STUDIO e di ottemperare a tutte le leggi vigenti in materia di protezione dei dati, compresa la Direttiva 95/46/CE sulla protezione dei dati, il suo regolamento abrogativo e il Regolamento generale sulla protezione dei dati (UE 2016/679) e tutte le normative emanate all'interno dello Spazio economico europeo. Ai fini della presente Appendice 2, per "Dati personali" si intende qualsiasi informazione concernente una persona fisica identificata o identificabile; si considera identificabile la persona che può essere identificata, direttamente o indirettamente, in particolare mediante riferimento a un identificatore quale un nominativo, un numero identificativo, dati relativi all'ubicazione, un identificatore online o a uno o più elementi specifici caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale. "Trattare/trattamento" e termini affini indicano qualsiasi operazione o insieme di operazioni compiute sui Dati personali, con o senza l'ausilio di mezzi automatici, quali la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'elaborazione o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'impiego, la comunicazione mediante trasmissione, la diffusione o qualsiasi altra forma di divulgazione, il raffronto o l'interconnessione, nonché la limitazione, la cancellazione o la distruzione. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE divulgheranno alla CRO e allo SPONSOR qualsiasi Dato personale dei SOGGETTI ARRUOLATI esclusivamente sotto forma pseudoanonimizzata, salvo qualora l'accesso ai Dati personali non codificati sia necessario affinché il personale autorizzato (ad es. il personale incaricato del monitoraggio dello studio, le autorità di controllo) verifichi l'accuratezza delle informazioni raccolte per lo STUDIO. 2. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE tratteranno i Dati personali per conto dello SPONSOR in veste di Sponsor dello studio e di titolare del trattamento dei dati nella conduzione dello Studio. Si prevede che tali operazioni di Trattamento si protragano per l'intera durata del presente CONTRATTO. A tal fine l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE tratteranno le seguenti categorie di Dati personali: (i) in merito al PERSONALE DELLO STUDIO: nome, appellativo, data di nascita, recapiti professionali (indirizzo, indirizzo e-mail, numero di telefono, ecc.) e curriculum vitae e (ii) in merito ai SOGGETTI ARRUOLATI: dati correlati alla salute sotto forma pseudoanonimizzata o codificata. L'ISTITUTO e lo	1. The PARTIES agree to adhere to the principles of medical confidentiality in relation to ENROLLED SUBJECTS involved in the STUDY and to comply with all applicable data protection laws, including Data Protection Directive 95/46/EC, its repealing regulation, the General Data Protection Regulation – EU 2016/679 and all implementing legislation within the European Economic Area. For the purpose of this Appendix 2, "Personal Data" shall mean any information relating to an identified or identifiable natural person; an identifiable natural person is one who can be identified, directly or indirectly, in particular by reference to an identifier such as a name, an identification number, location data, an online identifier or to one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of that natural person and "Process(ing)" (and its cognates) shall mean any operation or set of operations which is performed on Personal Data, whether or not by automatic 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. INSTITUTION and INVESTIGATOR shall disclose to CRO and SPONSOR any Personal Data of ENROLLED SUBJECTS only in pseudonymised form, unless access to uncoded Personal Data is necessary to allow authorized personnel (eg, staff monitoring the study, auditors) to verify that the information collected for the STUDY is accurate. 2. INSTITUTION and INVESTIGATOR will Process Personal Data on behalf of SPONSOR as Study sponsor and data controller in the conduct of the Study. These Processing operations are expected to last for the duration of this AGREEMENT. For this purpose, INSTITUTION and INVESTIGATOR will Process the following categories of Personal Data: (i) about STUDY PERSONNEL: name, title, date of birth, professional contact information (address, email, phone number, etc.) and curriculum vitae, and (ii) about ENROLLED SUBJECTS: key-coded/pseudonymised health related data.

RM

SPERIMENTATORE convengono sempre: (a) di rispettare i propri obblighi ai sensi delle normative in materia di protezione dei dati, compreso l'obbligo, ove pertinente, di nominare un responsabile per la protezione dei dati; l'ISTITUTO fornirà il nominativo e i recapiti del responsabile per la protezione dei dati allo SPONSOR al seguente indirizzo e-mail: dataprivacy@ucb.com; (b) di trattare i Dati personali esclusivamente laddove ciò sia necessario per lo svolgimento dello STUDIO come indicato nel presente CONTRATTO, seguendo le indicazioni dello SPONSOR o della CRO; qualora l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE ritengano che le indicazioni dello SPONSOR o della CRO relative al trattamento dei dati violino le leggi vigenti in materia di protezione dei dati, l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE dovranno avvertire immediatamente lo SPONSOR (all'indirizzo dataprivacy@ucb.com); (c) di rispondere tempestivamente a tutti i quesiti dello SPONSOR in merito al trattamento dei dati personali; (d) di trattare i Dati personali esclusivamente per le finalità relative allo svolgimento dello STUDIO e nei modi indicati dallo SPONSOR e di non trattare ulteriormente tali dati per qualsiasi altra finalità o in qualsivoglia altro modo, salvo i casi in cui il trattamento ulteriore sia previsto da qualsiasi legge vigente; in tal caso l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE informeranno lo SPONSOR in merito a tale trattamento (all'indirizzo dataprivacy@ucb.com) e alle norme vigenti interessate; (e) di far sottoscrivere al personale che tratta i dati personali ai sensi del presente CONTRATTO un opportuno accordo di riservatezza, che avrà valore anche dopo il termine delle attività del trattamento; (f) di non divulgare o trasferire Dati personali a terze parti senza previa autorizzazione scritta dello SPONSOR, salvo laddove tale divulgazione o trasferimento sia consentito ai sensi dell'Articolo 3 o richiesto da qualsiasi normativa vigente, nel qual caso l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE, ove possibile, informerà tempestivamente lo SPONSOR (all'indirizzo dataprivacy@ucb.com) prima di ottemperare a tali richieste di divulgazione e osserverà tutte le indicazioni ragionevoli date dallo SPONSOR in merito a tale divulgazione o trasferimento; (g) di fornire un'assistenza ragionevole allo SPONSOR per l'adempimento degli obblighi di trasparenza dei dati nei	INSTITUTION and INVESTIGATOR agree at all times: (a) to comply with their obligations under applicable data protection laws, including the obligation, if any, to appoint a data protection officer; INSTITUTION will provide the name and contact details of its data protection officer to SPONSOR at the following email address: dataprivacy@ucb.com ; (b) to Process Personal Data only as necessary to perform the STUDY as set out in this AGREEMENT following the instructions of the SPONSOR or CRO; where INSTITUTION or INVESTIGATOR is of the opinion that a data Processing instruction by SPONSOR or CRO is in violation of applicable data protection laws, INSTITUTION or INVESTIGATOR will immediately inform SPONSOR thereof (dataprivacy@ucb.com); (c) to respond promptly to all enquiries by SPONSOR regarding the Processing of personal data; (d) to Process Personal Data solely for purposes of performing the STUDY and in the manner specified by SPONSOR and not to Process such data further for any other purpose or in any other manner, except where such further Processing is required by any applicable laws, in which case INSTITUTION or INVESTIGATOR will inform SPONSOR of this Processing (at dataprivacy@ucb.com) and the applicable law concerned; (e) to subject its staff that Process personal data pursuant to this AGREEMENT to an appropriate confidentiality obligation that continues to apply once the Processing activities have ended; (f) not to disclose or transfer Personal Data to any third party without the prior permission in writing of SPONSOR, except where such disclosure or transfer is allowed under Section 3 or required by any applicable laws, in which case INSTITUTION or INVESTIGATOR will, wherever possible, notify SPONSOR promptly (at dataprivacy@ucb.com) prior to complying with any such request for disclosure and shall comply with all reasonable directions of SPONSOR with respect to such disclosure or transfer; (g) to provide reasonable assistance to SPONSOR in meeting its data transparency
--	---

PM

confronti dei singoli individui, in particolare laddove l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE si trovi nella posizione migliore per fornire le informazioni pertinenti; lo SPONSOR è responsabile delle relative comunicazioni all'ISTITUTO o allo SPERIMENTATORE; (h) di garantire che lo SPONSOR sia tempestivamente informato (all'indirizzo dataprivacy@ucb.com) in merito a qualsivoglia comunicazione ricevuta da qualsiasi individuo in relazione al diritto di accesso, modifica o correzione dei Dati personali di tale individuo, nonché il diritto di limitazione, eliminazione od opposizione al trattamento e di adempiere a tutte le indicazioni ragionevoli dello SPONSOR nel rispondere a tali comunicazioni; (i) di assicurare che siano adottate misure tecniche e organizzative per proteggere i Dati personali da distruzione accidentale o illecita, perdita o danno accidentali, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro ogni altra forma di trattamento non autorizzata o illegale o come previsto da qualsiasi legge vigente in materia di protezione dei dati; (j) di informare il responsabile della privacy dei dati dello SPONSOR per iscritto (all'indirizzo dataprivacy@ucb.com) entro un (1) giorno lavorativo dal verificarsi di qualsiasi distruzione accidentale o illegale, perdita o danno accidentali, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati ai Dati personali e al contempo, assistere lo SPONSOR nell'adempimento dei propri obblighi, conformemente alle leggi vigenti, di notifica della violazione della sicurezza alle autorità di vigilanza competenti e ai singoli individui, nella misura in cui l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE disponga di informazioni pertinenti affinché lo SPONSOR adempia ai propri obblighi di notifica oppure si trovi nelle condizioni di informare le autorità o le persone interessate; (k) di attuare senza indebito ritardo adeguate misure di sicurezza e di attenuazione, di concerto con lo SPONSOR, per limitare i potenziali effetti avversi di una violazione della sicurezza; (l) di assistere lo SPONSOR nello svolgimento di valutazioni di impatto sulla privacy e predisporre consulenze con le autorità di vigilanza, laddove l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE possenga le informazioni essenziali affinché lo SPONSOR possa adempiere ai propri obblighi, ai sensi delle leggi vigenti; (m) di formare il personale responsabile del trattamento dei Dati personali in relazione agli obblighi stabiliti nel	obligations towards individuals, in particular where INSTITUTION or INVESTIGATOR are better placed to provide the relevant information; SPONSOR is responsible for providing the relevant notices to INSTITUTION or INVESTIGATOR; (h) to ensure that SPONSOR is notified promptly (at dataprivacy@ucb.com) of any communication received from any individual relating to that individual's rights to access, modify or correct the Personal Data or to restrict, erase, or oppose its Processing and to comply with all reasonable instructions of SPONSOR in responding to such communications; (i) to ensure that technical and organizational measures are adopted to protect Personal Data against accidental or unlawful destruction or accidental loss or damage, alteration, unauthorized disclosure or access and against all other unauthorized or unlawful forms of Processing or required by any applicable data protection law; (j) to inform SPONSOR's data privacy officer in writing (at dataprivacy@ucb.com) within one (1) business day of any accidental or unlawful destruction or accidental loss or damage, alteration, unauthorized disclosure or access to the personal data and to assist SPONSOR with its obligation, in accordance with applicable laws, to notify a security breach to competent supervisory authorities and individuals, to the extent that INSTITUTION or INVESTIGATOR have relevant information for SPONSOR to meet its notification obligations or are better placed to inform relevant authorities or individuals; (k) to implement without undue delay appropriate security and mitigating measures, in agreement with SPONSOR to limit the potential adverse effects of a security breach; (l) to assist SPONSOR in performing privacy impact assessments and preparing consultations with supervisory authorities, where INSTITUTION or INVESTIGATOR hold essential information for SPONSOR to meet its obligations under applicable laws; (m) to train staff responsible for Processing the Personal Data regarding the obligations set
---	--

RM

presente CONTRATTO e prendere misure disciplinari nei confronti del personale in caso di mancato rispetto di tali obblighi; e (n) di permettere allo SPONSOR di ispezionare e verificare, con ragionevole preavviso, il trattamento dei Dati personali al fine di convalidare l'adempimento agli obblighi stabiliti nel presente CONTRATTO da parte dell'ISTITUTO e dello SPERIMENTATORE. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE forniranno alla CRO o allo SPONSOR tutti i materiali necessari alla preparazione di tale ispezione o controllo. 3. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE non potranno affidare in subappalto alcuna delle operazioni di trattamento eseguite per conto dello SPONSOR in qualità di titolari del trattamento dei dati senza il previo consenso per iscritto dello SPONSOR. Laddove l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE subappaltino i propri obblighi ai sensi del CONTRATTO, con il consenso dello SPONSOR, ciò avverrà esclusivamente per mezzo di un contratto scritto con il sub-incaricato. Tale contratto scritto impone al sub-incaricato gli stessi obblighi cui sono sottoposti l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE ai sensi del presente Allegato. Qualora il sub-incaricato non adempia ai propri obblighi di protezione dei dati ai sensi di tale contratto scritto, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE rimarranno interamente responsabili nei confronti dello SPONSOR per l'adempimento dei propri obblighi ai sensi di tale contratto. Su richiesta, l'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE forniranno allo SPONSOR tutte le informazioni pertinenti agli obblighi dei subappaltatori in relazione al presente paragrafo. 4. L'ISTITUTO e lo SPERIMENTATORE dichiarano e garantiscono che nulla in qualsiasi legislazione vigente in materia di protezione dei dati (o qualsiasi altro regolamento vigente) impedisce loro di adempiere agli obblighi previsti dal presente CONTRATTO e si impegnano e concordano che, in caso di modifica di tali leggi con potenziale e sostanziale effetto negativo sulla conformità dell'ISTITUTO o dello SPERIMENTATORE al presente Contratto o qualora l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE non possano altrimenti rispettare il presente Articolo 4 per qualsivoglia motivo, l'ISTITUTO o lo SPERIMENTATORE informerà lo SPONSOR entro quindici (15) giorni. 5. Inoltre, l'ISTITUTO dichiara che il PERSONALE DELLO STUDIO è stato informato e ha acconsentito al trattamento dei propri Dati personali da parte dello SPONSOR, nel rispetto delle leggi vigenti in materia di protezione dei dati, al fine di conformarsi alle normative di	forth in this AGREEMENT and to discipline staff for failing to comply with those obligations; and (n) that SPONSOR may inspect and audit, with reasonable notice, their Processing of Personal Data to confirm that INSTITUTION and INVESTIGATOR have complied with their obligations set forth in this AGREEMENT. INSTITUTION and INVESTIGATOR will furnish CRO or SPONSOR with all materials necessary for CRO or SPONSOR to prepare such inspection or audit. 3. INSTITUTION and INVESTIGATOR shall not subcontract any of its Processing operations performed on behalf of SPONSOR as data controller without the prior written consent of SPONSOR. Where INSTITUTION or INVESTIGATOR subcontract their obligations under the Agreement, with the consent of SPONSOR, they shall do so only by way of a written agreement with the sub-processor which imposes the same obligations on the sub-processor as are imposed on INSTITUTION and INVESTIGATOR under this Schedule. Where the sub-processor fails to fulfil its data protection obligations under such written agreement, INSTITUTION and INVESTIGATOR shall remain fully liable to SPONSOR for the performance of their obligations under such agreement. Upon request, Institution and INVESTIGATOR will provide SPONSOR with all relevant information on the obligations of sub-contractors in relation to this paragraph. 4. INSTITUTION and INVESTIGATOR represent and warrant that nothing in any applicable data protection legislation (or any other applicable laws) prevents them from fulfilling their obligations under this AGREEMENT and undertake and agree that, in the event of a change in any such laws that is likely to have a material adverse effect on INSTITUTION or INVESTIGATOR's compliance with this AGREEMENT or in the event INSTITUTION or INVESTIGATOR otherwise cannot comply with this Section 4 for whatever reason(s), INSTITUTION or INVESTIGATOR shall notify SPONSOR within fifteen (15) days. 5. In addition, the INSTITUTION represents that the STUDY PERSONNEL has been informed about and consented to the Processing of their Personal Data by SPONSOR in
--	---

RM

pratica clinica, per rispondere alle richieste di autorità, agenzie o comitati etici competenti e per scopi generali di gestione e monitoraggio della sperimentazione da parte dello SPONSOR, della CRO e dei suoi rappresentanti. I Dati personali possono essere trasferiti, conservati e trattati dallo SPONSOR, dalle sue società affiliate e da fornitori di servizi terzi selezionati in qualsiasi parte del mondo per tali finalità e saranno conservati per il periodo necessario ai sensi delle normative vigenti e per un minimo di dieci (10) anni dal termine dello STUDIO. Ogni qualvolta che i Dati personali del PERSONALE DELLO STUDIO vengono trasferiti a entità con sede al di fuori dello Spazio economico europeo, lo SPONSOR adotterà misure per garantire che i Dati personali siano adeguatamente protetti, in conformità con le leggi sulla privacy dei dati. I Dati personali potranno anche essere condivisi con le autorità competenti, come previsto dalle normative e dalle leggi vigenti. Per visualizzare, cercare, bloccare, eliminare, trasferire o modificare i propri Dati personali conservati dallo SPONSOR, per opporsi all'utilizzo dei Dati personali da parte dello SPONSOR o per presentare un reclamo, ciascun membro del personale dello studio può contattare il responsabile della protezione dei dati dello SPONSOR all'indirizzo e-mail dataprivacy@ucb.com. Qualora un membro del personale dello studio ritenga che il proprio reclamo non sia stato adeguatamente gestito dallo SPONSOR, avrà inoltre il diritto di presentare un reclamo alla propria autorità competente per la protezione dei dati.

accordance with the applicable data protection laws for the purpose of complying with clinical practice regulations; for answering requests from any relevant authority, agency or ethics committee; and for general trial management and monitoring purposes by SPONSOR, CRO and its representatives. Personal Data may be transferred to, held, and Processed by SPONSOR, its affiliated companies and selected third party service suppliers anywhere in the world for these purposes and will be retained as long as necessary under the applicable laws and regulations and for a minimum of ten (10) years from the end of the STUDY. Whenever Personal Data of STUDY PERSONNEL is transferred to entities established outside the European Economic Area, SPONSOR takes measures to ensure that the Personal Data will be appropriately protected in accordance with data privacy laws. Personal Data may also be shared with competent authorities as required by applicable laws and regulations. To view, query, block, delete, port or modify their Personal Data on file with SPONSOR, to oppose SPONSOR's use of the Personal Data, or to file a complaint, each Study Personnel member may at any time contact SPONSOR's Data Protection Officer at dataprivacy@ucb.com. If a Study Personnel member believes that his/her complaint has not been addressed appropriately by SPONSOR, the member has also the right to lodge a complaint to his/her data protection authority.

RM