

## FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA

### CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

La presente deliberazione è stata pubblicata nei modi di legge dal 18 aprile 2024

Milano, 17 aprile 2024

IL FUNZIONARIO DELEGATO  
(Avv. Enzo Quadri)

## Deliberazione del Direttore Generale

**N. 240 - 2024 del 17/04/2024**

(Titolario di classif. e fascicolo 3.11)

**OGGETTO:** Approvazione studio clinico dal titolo: *“Studio di fase I/2a per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni”*

**IL DIRETTORE GENERALE**  
**nella persona del Dott. Angelo Cordone**

SC PROPONENTE: DIPARTIMENTO RICERCA  
Responsabile della struttura proponente: Giacomo MAGNA  
Responsabile del procedimento: DIPARTIMENTO RICERCA - Giacomo MAGNA  
Addetto all'istruttoria: Laura MASTROSIMONE

L'atto si compone di n. **56** pagine, di cui n. **49** allegati, parte integrante

**OGGETTO: Approvazione studio clinico dal titolo: "Studio di fase I/2a per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni"**

**ATTESTAZIONE DI REGOLARITA' ISTRUTTORIA E TECNICO  
AMMINISTRATIVA DEL PROVVEDIMENTO**

**Si attesta la regolarità tecnico amministrativa:**

Destinatario del provvedimento

- Struttura: SC Neurologia 5
- Centro di costo: 704500000

ADDETTO ALL'ISTRUTTORIA

(Laura Mastro Simone) *Laura Mastro Simone*

IL PROPONENTE/RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

(Dott. Giacomo Magna) *Giacomo Magna*

Milano, *10/04/2024*.....

**ATTESTAZIONE REGOLARITA' CONTABILE/ECONOMICA**

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

( X ) Bilancio Assistenza

( ) Bilancio Ricerca

Al Conto Economico del Bilancio d'esercizio di competenza

Ricavi- Conto COGE n. 70104011 (sperimentazione farmaci) per € 82.368,00 – T24/8

Costi – Conto COGE n. 51101010 (consulenze sanitarie da ATS/ASST/Fondazioni della Regione) per € 4.739,16

SC BILANCIO E PROGRAMMAZIONE FINANZIARIA

Il Direttore (Dott.ssa Angela Regina Volpe) *Angela Regina Volpe*

Milano, *16.04.2024*.....

**ATTESTAZIONE DI LEGITTIMITA' DEL PROVVEDIMENTO**

**Si attesta la legittimità:**

SC AFFARI GENERALI E LEGALI

Il Direttore (Avv. Enzo Quadri)

Milano, *16.04.2024*.....

*Enzo Quadri*

*H*

*h*

**VISTI:**

- la Legge del 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i. avente ad oggetto: *"Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi"*;
- 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, come modificato dal D.Lgs. 23 dicembre 2022 n. 200;
- 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. (come modificato dalla Legge Regionale 11 agosto 2015, n. 23 e dalla Legge Regionale 14 dicembre 2021, n. 22) 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. 742 del 15/04/2021 avente ad oggetto: *"Determinazione in ordine alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta"*;
- la Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. V/34 del 16/04/2021 con la quale viene nominato Direttore Generale della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano, il Dott. Angelo Cordone, a far tempo dal 19 aprile 2021;
- la DGR XII/1511 del 13/12/2023, recante *"Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sanitario e socio sanitario per l'esercizio 2024 – quadro economico programmatico"*;
- la DGR XII/1827 del 31/01/2024, ad oggetto *"Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l'anno 2024 – (di concerto con il vicepresidente Alparone e gli assessori Lucchini e Fermi)"*;

**VISTI:**

- la normativa europea in materia di sperimentazione clinica e, in particolare il *"Regolamento UE n. 2014/536 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE"*;
- il Decreto Ministero della Salute 14 luglio 2009, avente titolo: *"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"*;
- il Decreto del Ministero della Salute del 26.01.2023, avente titolo *"Individuazione di quaranta comitati etici territoriali"*;
- Decreto Ministero della Salute 27 gennaio 2023 - *Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di*

lf

Al

3h

coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco;

- Decreto del Ministero della Salute 30 gennaio 2023 - Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali;

**PREMESSO** che lo sperimentatore ha manifestato al Dipartimento di Ricerca e Sviluppo Clinico della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" il proprio interesse alla partecipazione dello studio dal titolo: *"Studio di fase I/2° per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni"*, da effettuarsi a cura del Dr. Giuseppe Di Fede, presso la SC Neurologia 5 della Fondazione promosso dalla società Ionis Pharmaceuticals, Inc;

#### **RICHIAMATE:**

- la Deliberazione del Direttore Generale n. 484 del 21 ottobre 2019 con la quale è stata approvata la procedura amministrativo contabile per la gestione delle sperimentazioni cliniche;
- la Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 122 del 23 novembre 2023 con la quale è stato modificato il Regolamento delle Sperimentazioni cliniche profit e non profit;

#### **CONSIDERATO** che:

- presso la Fondazione saranno arruolati 3 soggetti;
- obiettivo principale è valutare la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione intratecale di ION717;

**VERIFICATO** che la competente Direzione Scientifica e le strutture Deputate (Dipartimento Gestionale Ricerca e Sviluppo Clinico, SC Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche e Contabilità Analitica) 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 nel Mod 239 dello studio clinico (Tabella costi e ricavi agli atti del Dipartimento Ricerca);

**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 sono previsti costi pari ad € 4.739,16 per esecuzione di ECG, RMI, emocromo (come riportato nel Mod. 239 redatto a cura del Dr. Giuseppe Di Fede);

**PRESO ATTO** che tale Sperimentazione è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento Europeo, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento;

**VISTA** la bozza di convenzione predisposta dai competenti uffici, parte integrante del presente provvedimento, concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sopracitata sperimentazione clinica che prevede che ICON Clinical Research Limited in qualità di CRO:

- 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 ICON, corrisponderà gli importi dettagliati nella tabella della convenzione. Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 27.456,00;
- 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 nella tabella Budget della convenzione;
  - corrisponderà alla Fondazione gli importi maturati 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'Appendice I della Convenzione;

Nel corso dello studio si possono verificare variazioni che richiedono emendamenti sostanziali al protocollo ed alla convenzione e conseguentemente, in base al principio di economia degli atti, si ritiene opportuno procedere direttamente alla sottoscrizione degli eventuali emendamenti alla convenzione senza adozione di un ulteriore provvedimento autorizzativo;

**CONSIDERATO** che sarà competenza della SC Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche e Contabilità Analitica:

- fatturare al Promotore il corrispettivo complessivo € 27.456,00 per ciascun paziente che abbia completato l'intero ciclo di visite, secondo le modalità indicate nella Convenzione;
- introitare i ricavi derivanti dall'effettuazione della sperimentazione, nell'ipotesi di arruolamento di 3 soggetti che abbiano completato lo studio, quantificabili in presunti € 82.368,00 al conto economico n. 70104011 (sperimentazione farmaci) del Bilancio d'esercizio di competenza;
- detrarre dall'importo di € 82.368,00 (nell'ipotesi di arruolamento di 3 soggetti che abbiano completato lo studio) i costi pari ad € 4.739,16 (come riportato nel Mod. 239 redatto a cura del Dr. Giuseppe Di Fede) 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;
- comunicare alla SC Bilancio e Programmazione Finanziaria l'accantonamento della quota non utilizzata al Conto COGE 54201060 (accantonamenti per quote inutilizzate contributi vincolati dell'esercizio da privati) come previsto nel D.Lgs 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. 122 del



23 novembre 2023, dal personale dipendente interessato durante il normale orario di servizio, compatibilmente con le attività previste nei piani di lavoro;

**PRESO ATTO** che allo studio clinico in oggetto è stato assegnato il seguente riferimento di Progetto T24/8 c.c. 704500000;

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

**RITENUTO** pertanto di autorizzare la conduzione dello studio dal titolo: "*Studio di fase I/2 a per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni*" e assegnando allo studio il codice identificativo di riferimento T24/8 che dovrà esser riportato su tutta la documentazione in ingresso/uscita riguardante lo studio;

**DATO ATTO** che l'introito derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 82.368,00 è annotato ai conti di bilancio indicati nell'attestazione contabile della presente deliberazione;

**SU PROPOSTA** del Direttore della SC Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche e Contabilità Analitica quale responsabile del procedimento;

**VISTE:**

- l'attestazione di regolarità dell'istruttoria del presente provvedimento espressa dal Responsabile della SC proponente;
- l'attestazione di copertura economica da parte del Responsabile della SC Bilancio e Programmazione Finanziaria;
- l'attestazione di legittimità del presente provvedimento espressa dal Responsabile della SC Affari Generali e Legali;

**PRESO ATTO:**

- del parere favorevole espresso, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Sanitario f.f. e dal Direttore Amministrativo;
- del parere favorevole espresso dal Direttore Scientifico, così come previsto dall'art. 17 dello Statuto della Fondazione Besta;

**DELIBERA**

per le ragioni espresse in parte motiva:

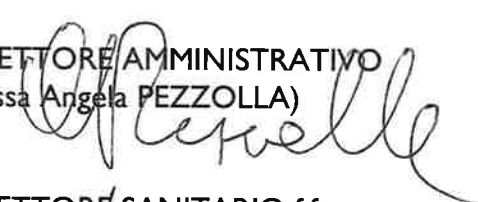
- 1) di prendere atto che tale Sperimentazione è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento Europeo, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento;



- 2) di autorizzare il Dr. Giuseppe Di Fede SC Neurologia 5 della Fondazione, ad effettuare lo Studio clinico profit dal titolo: *"Studio di fase I/2a per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni"*;
- 3) di procedere alla stipula della convenzione, di cui al testo allegato alla presente deliberazione, con ICON Clinical Research Limited con durata dalla data di sottoscrizione fino al termine della Sperimentazione;
- 4) di prendere atto che l'introito derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 82.368,00 è annotato ai conti di bilancio indicati nell'attestazione contabile della presente deliberazione;
- 5) di detrarre dall'importo di € 82.368,00 i costi per l'effettuazione di esami pari ad € 4.739,16;
- 6) di dare atto che il presente provvedimento è stato assunto su proposta del responsabile della SC Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche e Contabilità Analitica e la sua esecuzione è affidata al Direttore della SC Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche e Contabilità Analitica quale responsabile del procedimento;
- 7) di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale;
- 8) 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.ssa Angela PEZZOLLA)



IL DIRETTORE SANITARIO f.f.

(Dott. Luigi FONTE)



IL DIRETTORE SCIENTIFICO

(Prof. Giuseppe LAURIA PINTER)



IL DIRETTORE GENERALE

(Dott. Angelo CORDONE)



ALLEGATI: Bozza di Convenzione

Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico

Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR THE DRUG(S)</b></p> <p>"A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecally Administered ION717 in Patients with Prion Disease"</p> <p><b>BETWEEN</b></p> <p><b>Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta</b> (hereinafter the "Entity"), headquartered in Milan, , Tax Code no. 01668320151 and VAT no. 04376340156, through General Director, Dott. Angelo Cordone, who signs this deed by virtue of the power of signature granted by resolution of the board of directors no. no. VI/15, 8 marzo 2024, domiciled for the role at the aforementioned Entity.</p> <p><b>AND</b></p> <p><b>ICON Clinical Research Limited</b> , headquartered in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, Tax Code and VAT no. IE 8201978R, in the person of legal representative, Dr. Gabriella Laurora (hereinafter referred to as "CRO" or "ICON"), acting in its own name and in the interest of Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US (hereinafter referred to as "Sponsor"), by virtue of Letter of Authorization granted on 30 May 2023</p> <p>Hereinafter referred to individually/collectively as "<b>Party/Parties</b>"</p> | <p><b>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI</b></p> <p>"Studio di fase 1/2a per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni"</p> <p><b>TRA</b></p> <p><b>Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta</b> (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Milano, Via Celoria, 11_C.F. 01668320151 / P.I. 04376340156, in persona del Dr. Angelo Cordone , in qualità di Direttore Generale che sottoscrive il presente atto in forza di delega del potere di firma conferita con Deliberazione del C.d.A. n. VI/15 dell'8 marzo 2024, domiciliato per la carica presso il citato Ente.</p> <p><b>E</b></p> <p><b>ICON Clinical Research Limited</b>, con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, C.F. e P.IVA n. IE 8201978R, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Gabriella Laurora (d'ora innanzi denominato/a "CRO" o "ICON"), che agisce in nome proprio e nell'interesse di Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea Lettera di Autorizzazione conferita in data 30 maggio 2023</p> <p>di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "<b>la Parte/le Parti</b>"</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|







| Whereas:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Premesso che:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>it is in the interest of the Sponsor to carry out, pursuant to Regulation (EU) no. 536/2014 (hereinafter the "<b>Regulation</b>"), the clinical trial entitled: "A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecally Administered ION717 in Patients with Prion Disease" (hereinafter the "<b>Trial</b>"), having as its object the Protocol version no. 1 ION717-CS2 of 8<sup>th</sup> February 2023 and its subsequent duly approved amendments (hereinafter the "<b>Protocol</b>"), EU CT no. 2023-503355-98-00 at the Entity, under the responsibility of Dr./Prof. Giuseppe Di Fede, in his capacity as Scientific Responsible for the experimentation which is the subject of this Agreement (hereinafter "<b>Principal Investigator</b>"), at SC Neurologia 5 Neuropatologia (hereinafter "<b>Trial Centre</b>"); the Sponsor has identified Dr.  as the scientific contact for the part of its competence. The Sponsor may change the scientific and technical contact for the part falling within its competence by notifying the Entity in writing; the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is suitable facility for the Trial to be conducted in accordance with the applicable regulations; the Principal Investigator and his/her direct healthcare staff qualified according to the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of it (hereinafter "<b>Co-investigators</b>"), as well as all other subjects playing any part in the Trial under the supervision of the Principal Investigator are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with the current regulations regarding the conflict of interest;</p> | <p>è interesse del Promotore effettuare, ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014 (di seguito "<b>Regolamento</b>"), la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 1/2a per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ION717 somministrato per via intratecale in pazienti con malattia da prioni" (di seguito "<b>Sperimentazione</b>"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 1 ION717-CS2 dell'8 febbraio 2023 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), Codice CTIS n. 2023-503355-98-00 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Dott./Prof. Giuseppe Di Fede, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), nella SC Neurologia 5 Neuropatologia (di seguito "Centro di sperimentazione"); il Promotore ha individuato quale referente scientifico per la parte di propria competenza il dott. Rob Pulido. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente; il Centro di sperimentazione possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente; lo Sperimentatore principale ed i suoi diretti collaboratori, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso (di seguito "<b>Co-sperimentatori</b>"), così come tutti gli altri soggetti che svolgano qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore principale, sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>except as otherwise subsequently agreed in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial in its own facilities.</p> <p>The Entity, while being equipped with equipment suitable for the execution of the Trial, shall receive from the Sponsor, a free loan for use pursuant to and for the purposes of the Civil Code, the equipment and/or goods essential for the successful completion of the Trial, listed in Article 5 of this Agreement;</p> <p>(i) (for Trials proposed under the Regulation):</p> <p>The Trial has been duly authorized in accordance with Chapter II of the Regulation, following the AIFA national authorization decision uploaded on the EU portal referred to in Article 80 of the Regulation on _____, which includes the opinion issued by the Ethics Committee _____;</p> <p>In consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows</p> <p><b>Art. 1 – Entirety of Agreement</b></p> <p>1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and all the Annexes including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.</p> <p><b>Art. 2 – Subject matter of the Agreement</b></p> <p>2.1. The CRO hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the</p> | <p>vigente riguardante il conflitto di interessi;</p> <p>salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;</p> <p>L'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;</p> <p>(i) (per sperimentazioni proposte ai sensi del Regolamento):</p> <p>la Sperimentazione è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento in data _____, che include il parere emesso dal Comitato Etico _____;</p> <p>tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:</p> <p><b>Art. 1 – Interezza del Contratto</b></p> <p>1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.</p> <p><b>Art. 2 – Oggetto</b></p> <p>2.1 La CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

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

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

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

2.5. The Sponsor and the Principal Investigator, having an obligation to protect patients' safety, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), in the manner provided for by Article 38 of Regulation (EU) 536/2014, subject to the Sponsor's obligation to immediately inform the Ethics Committee, the Competent Authority and the Trial centers as well as the participants in the study, of any new events, the measures taken and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws. The Sponsor, having been informed by the Principal Investigator of a serious adverse event, promptly communicates to the electronic database all the serious and suspected adverse events within the terms referred to in Paragraph 2 of Article of

Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

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

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

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

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), con le modalità previste dall'art. 38 del Regolamento (UE) n. 536/2014, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico, l'Autorità Competente ed i Centri di sperimentazione, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa. Il Promotore, avuta comunicazione dallo sperimentatore di un evento avverso grave, comunica tempestivamente alla banca dati elettronica tutte le reazioni sospette avverse

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Regulation (EU) 536/2014, also pursuant to Paragraph 3 by reporting.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>gravi e inattese nei termini di cui al comma 2 dell'art. 42 del Regolamento (UE) n. 536/2014, anche ai sensi del comma 3 mediante segnalazione.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>2.6. (b) <i>(In the event of a multi-centre trial with competitive inclusion):</i> as the Trial involves the competitive inclusion of patients, the Entity expects to include approximately 3 patients, with a global maximum of 36 patients eligible for the Trial and limited to the terms provided for by the Sponsor. The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Centre, apart from patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will timely notify the Entity accordingly.</p> | <p>2.6(b) (In caso di sperimentazione multicentrica ad inclusione competitiva): Poiché la Sperimentazione prevede l'inclusione competitiva dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 3 soggetti, con il limite del numero massimo di 36 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore. Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.</p> |
| <p>2.7. The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the "<b>Trial Master File</b>") for the period of time and as specified in the applicable laws (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). After expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period, anonymizing the data in advance.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "<b>Trial Master File</b>") per il periodo di tempo e secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione, rendendo previamente anonimi i dati.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>2.8. The Entity, <b>CRO</b> and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of document digitalization (or dematerialization), if applicable. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>2.8 L'Ente, la CRO e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale ove</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) no. 679/2016 (hereinafter “**GDPR**”), the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in **Article 32** of said GDPR and shall carry out any security checks as required by the applicable regulation to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.

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

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

3.1. The Principal Investigator shall be assisted in the execution of the Trial by direct collaborators, qualified under the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of the Trial (hereinafter “**Co-investigators**”), and as well as by the healthcare and non-healthcare personnel engaged by the Entity. Co-investigators and other personnel will operate under the responsibility of the Principal Investigator for all aspects pertaining to the Trial; they will have to be qualified to conduct the Trial and have previously received adequate training by the Sponsor and/or **CRO**, in accordance with applicable regulations and each of them must have declared her/his willingness to take part in the Trial.

applicabile. Indipendentemente dal fatto che l’archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016 (di seguito, “**GDPR**”), l’Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all’art. 32 del GDPR ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l’integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall’obbligo di conservazione. Per l’espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l’Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, la **CRO**, l’Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall’Autorità competente.

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

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell’esecuzione della Sperimentazione da collaboratori diretti, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell’esecuzione di esso (di seguito “**Co-sperimentatori**”), nonché dal personale, sanitario e non sanitario, incaricato dall’Ente. Co-sperimentatori ed altro personale opereranno sotto la responsabilità dello Sperimentatore Principale per gli aspetti relativi alla Sperimentazione; essi dovranno essere qualificati per la conduzione della Sperimentazione ed aver ricevuto preventivamente adeguata formazione, secondo la normativa vigente, da parte del Promotore e/o la **CRO**; ciascuno di essi dovrà aver manifestato la

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3.2. The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical trials regarding medicines.</p> <p>3.3. This Agreement is made between the CRO and the Entity. Except for the third-party beneficiary provision in section 14.3 of this Agreement the Sponsor is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator, the Co-Investigators and all other personnel participating in the Trial and is thus indemnified in respect of any claim that they may take in relation to the Trial.</p> <p>3.4. In relation to the Trial covered by this Agreement, the Parties acknowledge that they have complied with the provisions of Article 7 of the Regulation as well as Article 6, Paragraph 4 of Legislative Decree no. 52 of 14 May 2019, as amended by Article 11-bis of Law no. 77 of 17 July 2020, converting Legislative Decree no. 34 of 19 May 2020 ("<b>Decreto Rilancio</b>").</p> <p>3.5. If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the CRO in writing indicating the name of a replacement and reporting it in the European electronic database. The name of a replacement must be approved by the Sponsor/CRO and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that he will accept the terms and conditions of this Agreement and that he will agree to respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the Investigator indicated by the Entity shall carry out the necessary continuity in the Trial activities. If the Sponsor does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a</p> | <p>propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione.</p> <p>3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.</p> <p>3.3 Il presente rapporto intercorre tra la CRO e l'Ente. Fatta eccezione per la disposizione sui terzi beneficiari di cui alla sezione 14.3 del presente Contratto, il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale, i Co-sperimentatori e tutto l'altro personale partecipante alla Sperimentazione, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che costoro dovessero avanzare in relazione alla Sperimentazione.</p> <p>3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto a quanto previsto dall'art. 7 del Regolamento, nonché dall'art. 6, comma 4 del D. Lgs. 14 maggio 2019, n. 52, come modificato dall'art. 11-bis della L. 17 luglio 2020, n. 77, di conversione del D.L. 19 maggio 2020, n. 34 ("<b>Decreto Rilancio</b>").</p> <p>3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto la CRO, indicando il nominativo di un sostituto e segnalandolo nella banca dati elettronica europea. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo Sperimentatore indicato dall'Ente garantisce la necessaria continuità dell'attività sperimentale.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

substitute, the Sponsor may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.

3.6. Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative, in accordance with the current laws on clinical trials, as well as the consent for the processing of personal data in accordance with the current Italian and EU laws on data protection, as specified in Article 11 below.

3.7. The Principal Investigator is obliged to register and document, in detail of all adverse events and serious adverse events and to report them to the Sponsor within the terms established by current legislation. Furthermore, the Principal Investigator has to provide any other clinical information indicated in the Protocol (*e.g.*, pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.

3.8. The entity guarantees the correct performance of the Trial by the Principal Investigator and the personnel under his responsibility in accordance with the highest standards of diligence. In particular:

3.8.1. the Principal Investigator shall submit all properly completed Case Report Forms (CRFs), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the Trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case in a timely manner as per GCP, by the date indicated in the Trial Protocol;

3.8.2. the Principal Investigator shall also resolve

Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

3.6 Lo Sperimentatore principale, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche e il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali, come successivamente declinato all'art. 11.

3.7 Lo Sperimentatore principale ha l'obbligo di registrare e documentare dettagliatamente tutti gli eventi avversi ed eventi avversi gravi e di darne comunicazione al Promotore nei termini previsti dalla legislazione vigente. Inoltre lo Sperimentatore principale deve fornire ogni altra informazione clinica di rilievo indicata nel Protocollo (ad esempio gravidanza), direttamente o indirettamente correlabile all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazione clinica di medicinali.

3.8 L'Ente garantisce il corretto svolgimento della Sperimentazione da parte dello Sperimentatore principale e del personale posto sotto la sua responsabilità secondo i più elevati standard di diligenza. In particolare:

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>any queries raised by the Sponsor by the date indicated in the Trial Protocol;</p> <p>3.8.3. to verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor and inspections by the Competent Authorities including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected;</p> <p>3.8.4. the Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing and inspections at the Trial Centre by the Sponsor and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial.</p> <p>3.9 the Entity shall promptly inform the Sponsor and CRO if a regulatory authority informs the Entity of an inspection/audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorize the Sponsor and CRO to take part, while sending the Sponsor and CRO all the written communications received for the purposes of the inspection/audit.</p> <p>3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.</p> <p>3.11 The Entity, the CRO and the Sponsor guarantee that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial covered by this Agreement shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from</p> | <p>3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (queries) generate dal Promotore entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.</p> <p>3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit promossi da Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.</p> <p>3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing e di ispezioni presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.</p> <p>3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore e la CRO qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore e la CRO a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore e alla CRO ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.</p> <p>3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p> <p>3.11 L'Ente, la CRO ed il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



the patient (or the parent/legal guardian) to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of Legislative Decree 52 of 14 May 2019.

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

4.1. The Sponsor shall provide the Entity, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of the pharmaceutical products relating to the Trial (ION717) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, Paragraph 3, Table I, including the drugs to be used in association or combination, whenever the object of the study relates to such an association or combination (the “**Trial Drugs**”). The Sponsor shall also provide at its own expense the supply of auxiliary medicines and the background therapy, that is the therapeutic standard for the pathology subject of the Trial, if included, according to the Trial Protocol, in the comparison among the different therapeutic strategies being tested. The quantities of Trial Drugs, auxiliary medicines and background therapy charged to the Sponsor must be adequate to the number of cases treated. The receipt and tracking of drugs must take place upon registration of the batches. Background therapies not included in the comparison therapeutic strategies remain the responsibility of the Entity. Sponsor also undertakes to provide, at its own expenses, any other materials necessary for the execution of the Trial (the “**Materials**”) as well as laboratory, diagnostic or monitoring test relating to use of the Trial Drugs or primary and secondary objectives of the Trial (hereinafter “**Services**”).

conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all’acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all’art. 1 del D. Lgs. 14 maggio 2019 n. 52.

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

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all’Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all’esecuzione della Sperimentazione, il prodotto farmaceutico oggetto della Sperimentazione (ION717) e gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniquale volta oggetto dello studio sia appunto l’associazione o combinazione (in seguito “**Medicinali Sperimentali**”), ed a provvedere con oneri a proprio carico alla fornitura dei medicinali ausiliari e della terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusa, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione. Le quantità dei Medicinali Sperimentali, dei medicinali ausiliari e della terapia di background a carico del Promotore devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata. La ricezione e il tracciamento dei farmaci dovranno avvenire con la registrazione dei lotti. Restano a carico dell’Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto. Il Promotore si impegna altresì a fornire con oneri a proprio carico ogni altro materiale necessario all’esecuzione della Sperimentazione (di seguito “**Materiali**”), nonché gli esami di laboratorio, diagnostici o di monitoraggio, inerenti l’utilizzo dei Medicinali Sperimentali o gli obiettivi primari

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4.2. The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor to the Pharmacy of the Entity, which will record them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations.</p> <p>4.3. The Trial Drugs shall be accompanied by an adequate transport note addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator and Trial Centre).</p> <p>4.4. The Entity and the Principal Investigator shall use the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor exclusively in the context and conduct of the Trial. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Trial Drug and/or Materials/Services supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement</p> <p>4.5. All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion of the Trial will be collected by the Sponsor (or its representative) and will subsequently be disposed of at the Sponsor's expense.</p> <p><b>Art. 5 – Loan for use (where applicable)</b></p> <p>5.1. The Sponsor grants on gratuitous loan to the Entity, which accepts pursuant to and for the purposes of articles 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the Instruments described below, together with the relevant material for use (hereinafter cumulatively the “<i>Instrument</i>”):</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. ECG Holter – EresearchTechnology Inc. – Type: GI M12R holter device, to the value of \$ 2.325;</li><li>2. ePRO tablet – Yprime –Type: model Mason G450, to the value of \$ 575</li></ol> | <p>e secondari della Sperimentazione (di seguito, “<i>Servizi</i>”).</p> <p>4.2 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell’Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.</p> <p>4.3 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).</p> <p>4.4 L’Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell’ambito e per l’esecuzione della Sperimentazione. L’Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e/o i Materiali/Servizi forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.</p> <p>4.5I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.</p> <p><b>Art. 5 – Comodato d’uso (ove applicabile)</b></p> <p>5.1 Il Promotore concede in comodato d’uso gratuito all’Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., gli Strumenti meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d’uso (di seguito cumulativamente lo “<i>Strumento</i>”):</p> <ol style="list-style-type: none"><li>3. ECG Holter – EresearchTechnology Inc. –Type: GI M12R holter device, del valore di \$ 2.325;</li><li>4. ePRO tablet – Yprime –Type: model Mason G450, del valore di \$ 575</li></ol> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

The ownership of the Instrument, as by law, is not transferred to the Entity. The effects of this loan shall commence from the date of delivery of the Instruments and shall cease at the end of the Trial, when the Instruments shall be returned to the Sponsor at no cost to the Entity. The Parties also agree that any additional Instruments deemed necessary for the conduct of the study during the course of the Trial, should the characteristics and conditions thereof be met, shall be granted on gratuitous loan for use in accordance with the provisions of this Agreement. The Entity and the Sponsor shall proceed with a specific loan agreement, or with an addendum/amendment to the Agreement, if the Instruments are provided after the conclusion of the present Agreement.

5.2. It is required that the Instruments supplied have such characteristics, and in particular are configured to comply with the following requirements:

physical encryption of hard disks or, where this is not possible, provision of the device for remote locking and logical encryption of files; installation of antivirus with an active licence; access to the Tools via password authentication; operating system with active support for updates/patches.

The Instruments in question must be provided with a declaration of conformity with European standards and directives. The Instrument(s) in question will be subjected to acceptance testing if the instrument has direct action on the patient or on other machinery present in the Entity by the technicians appointed by the Entity, in the presence of a delegate of the Sponsor, subject to prior agreement, for verification of correct installation and functionality and compliance with current regulations. At the time of delivery

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

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

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

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

Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo/Gli Strumento/i in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione qualora lo strumento abbia un'azione diretta sul paziente o su altri macchinari presenti nell'Ente da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato del Promotore, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>of the materials supplied on loan for use by the Sponsor to the Entity, suitable documentation shall be drawn up to certify the delivery.</p> <p>5.3. The Sponsor shall be responsible for the transport and installation of the Instruments and undertakes to provide, at its own expense, the technical assistance necessary for its operation as well as any consumables for its use, at no cost to the Entity.</p> <p>5.4. In accordance with the provisions of the technical manual of the Instrument, the Sponsor will carry out, at its own expense, in cooperation with the Principal Investigator, all the technical interventions necessary for the proper functioning of the Equipment, such as quality controls, calibrations and periodic safety checks. In the event of malfunction or failure of the Equipment, promptly communicated by the Principal Investigator, the Sponsor will proceed, directly or through specialized personnel, with corrective maintenance or repair or replacement with a similar Equipment.</p> <p>5.5. The Sponsor shall bear all burden and liability in relation to any damage that may be caused to persons or things in connection with the use of the equipment in question according to the indications of the Protocol and the manufacturer's instructions, if due to a defect of the same, except in the case where such damage is caused by willful misconduct and/or gross negligence on the part of the Entity. To this end, a plate or other suitable indication of ownership shall be affixed to the Instruments.</p> <p>5.6. The Instruments shall be used by the Institution's staff and/or patients and for the sole and exclusive purposes of the Trial object of this Agreement, in accordance with the provisions of the Protocol. The Institution undertakes to keep and store the Instruments appropriately and with the necessary care, not to use it/them for any other use than the one envisaged above, not to transfer even temporarily the use of the Instruments to third parties, be it free of charge or for a consideration, and to return the</p> | <p>dal Promotore all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.</p> <p>5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento/i e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.</p> <p>5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.</p> <p>5.5. Il Promotore terrà a proprio carico ogni onere e responsabilità in relazione ad eventuali danni che dovessero derivare a persone o cose in relazione all'uso dell'apparecchiatura in oggetto secondo le indicazioni del Protocollo e le istruzioni del produttore, qualora dovuti a vizio della stessa, fatto quindi salvo il caso in cui tali danni siano causati da dolo e/o colpa grave dell'Ente. A tal fine verrà apposta sullo/gli Strumento/i apposita targhetta od altra idonea indicazione della proprietà.</p> <p>5.6 Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Instruments to the Sponsor in the state in which it/they were delivered to the Entity, except for normal deterioration due to the effect of use.

5.7. The Sponsor reserves the right to demand the immediate return of the Instruments if the Instruments are used improperly or otherwise in a manner inconsistent with the provisions of this Agreement.

5.8. in the event of theft or loss of the Instruments, the Entity shall promptly, upon knowledge of the event, file a formal complaint with the competent public authority and notify the Sponsor within the same time limit. In all other cases of damage or destruction, the Entity shall notify the Sponsor promptly after knowledge of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be reported immediately by the Principal Investigator to the Sponsor. In the event of irreparable damage or theft of the Instruments, the Sponsor shall replace the Instruments, at no cost to the Entity, unless the event is the result of willful misconduct intent on the part of the Entity.

5.9. It is understood that with regard to the Instruments that will be directly handled or managed by the patients/parents/legal guardians (e.g., electronic diaries), the Sponsor acknowledges that the Entity is relieved from any responsibility deriving from tampering, damage or theft of the same Instruments attributable to the patients/parents/legal guardians. In the event of failure and/or loss by the subjects participating in the study, the Sponsor will replace the equipment at its own expense; the Entity will be responsible for the delivery of the equipment to the recipient, including the registration and delivery of the Sponsor's instructions, as well as the collection at the time of the subject's exit, for whatever reason, from the study; the Entity will also be responsible for promptly informing the Sponsor of any failure to return the equipment by the subjects participating in the study.

stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

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

5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello/gli Strumento/i, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o smaltimento. l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore. In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Ente.

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>5.10. Authorization for the free loan of the Instruments was granted by the Entity following its internal procedures.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 6 – Remuneration</b></p> <p>6.1. The remuneration agreed, previously evaluated by the Entity for each eligible assessable patient and who has completed the trial treatment according to the Protocol and for whom the related CRF/EcrF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of the Trial and the costs to cover all the related activities, is € 28.067,60 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient (a total of € 84.202,80 + VAT (<i>if applicable</i>) for an estimated no. 3 of patients) as specified in greater detail in the Budget annexed (<i>sub A</i>).</p> <p>6.2. The <b>CRO</b> will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties. The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget (Annex A, Paragraph “Liquidation and Invoices”), on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol and in the presence of the duly completed CRF/ECRF duly compiled and validated by the <b>CRO</b> based on the activities carried out.</p> <p>6.3. (b) (<i>If the tests are carried out on the Entity’s premises</i>): All the laboratory/instrument tests and any other services or additional activities not covered by the price agreed per eligible patient and requested by the Sponsor as approved by the Ethics Committee and Competent Authority and as detailed in Annex A (Paragraph “Costs and payments” – Part 2), shall be reimbursed and</p> | <p>Promotore per qualunque mancata restituzione dell’attrezzatura da parte dei soggetti che partecipano allo studio.</p> <p>5.10 L’autorizzazione alla concessione in comodato d’uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall’Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 6 – Corrispettivo</b></p> <p>6.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall’Ente, per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall’Ente per l’esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 28.067,60+ IVA (se applicabile) per paziente e (complessivi € 84.202,80+ IVA (se applicabile) per n. 3 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sub A.</p> <p>6.2 La CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.</p> <p>Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A, paragrafo “Liquidazione e Fatture”) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dalla CRO in base alle attività svolte.</p> <p>6.3(b) (Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti presso l’Ente): Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall’Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (paragrafo “Oneri e Compensi” - parte 2), saranno rimborsati e</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

invoiced by the Sponsor in addition to the price paid for each eligible patient.

6.4. The Entity will not receive no remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to clinical drug trials. The Entity will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor or CRO, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under the terms of this Agreement, if not agreed with the CRO.

6.5. The CRO shall also reimburse the Entity with all the additional costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the above payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the Trial. The reimbursement will only be paid on condition that such activities and costs have been properly communicated, with justification, and have been documented in writing to the CRO and approved in writing by the CRO, and provided that the patient's personal data is communicated in anonymized form.

6.6. If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the CRO may supplement this Agreement by an addendum/amendment, authorizing the appropriate increase to the attached Budget.

6.7. In accordance with the regulation on mandatory e-invoicing for sales of goods and services among private individuals, the Entity shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format. Invoices are to be sent through the interchange system (SDI).

The CRO hereby provides the data necessary for

fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

6.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore o della CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con la CRO.

6.5 La CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto alla CRO e approvati per iscritto dalla stessa, ferma restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, la CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

6.7 In ottemperanza alla normativa sull'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| the issuance of the invoice:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | La CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| COMPANY NAME ICON Clinical Research Limited                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | RAGIONE SOCIALE ICON Clinical Research Limited                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| RECIPIENT CODE/CERTIFIED EMAIL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CODICE DESTINATARIO/PEC:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>investigatorinvoices@iconplc.com</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <u>investigatorinvoices@iconplc.com</u> C.F. _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| TAX ID                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | P.IVA IE8201978R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| VAT no. IE8201978R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | COORDINATE BANCARIE ENTE_                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ENTITY BANK ACCOUNT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Banca Popolare di Sondrio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Banca Popolare di Sondrio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Viale Romagna, 24 Agenzia 9, Milano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Viale Romagna, 24 Agenzia 9, Milano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IT26 A056 9601 6080 0000 6200 X21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 6.8. The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the patients in the Trial, which the <b>CRO and/or Sponsor</b> is obligated to pay for.                                                                                                                                     | 6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento la CRO e/o il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.                                                                                                                                     |
| 6.9. (If provided for in the Protocol and if the legal conditions are met) The <b>CRO</b> will also provide patients taking part in the Trial with the possibility of reimbursement of out-of-pocket expenses incurred in relation to each visit made to the Entity, in compliance with the provisions of applicable regulations, according to the procedures, maximum amounts and permitted expenses approved in advance by the Ethics Committee. Costs may only be reimbursed by the administration office of the Entity, which will implement its own procedures. Each patient will submit receipts for the expenses incurred in visiting the Entity; for the purposes of obtaining reimbursement from the <b>CRO</b> , the list will be anonymized by the Entity. Considering the duration of the study, the Entity | 6.9 (Ove previsto dal protocollo e ove presenti le condizioni previste dalla legge) La CRO mette inoltre a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione la possibilità di ottenere la copertura delle spese "vive" sostenute in relazione a ciascuna prestazione sanitaria effettuata presso l'Ente, nel rispetto della normativa applicabile, mediante le procedure, i massimali e le spese ammissibili preventivamente approvate dal Comitato Etico. La copertura delle spese deve essere effettuata esclusivamente attraverso l'amministrazione dell'Ente che attuerà le proprie procedure in materia. Ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese all'Ente; ai fini della copertura da parte della CRO, tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell'Ente. L'Ente, in considerazione della durata dello studio, |



will agree the terms for submission to the CRO of the statement of account based on the receipts for patients' expenses presented to the Entity during the treatments carried out in the reference period. The CRO may check the sums claimed by comparing them against the treatments completed by the patients and will make the related payments to the Entity. It will then be the responsibility of the Entity to arrange to reimburse the sums to each patient in accordance with the amounts in the table contained in the Budget herewith attached sub A ("Paragraph "Costs and Payments" – Part 2).

It provided for in the Protocol, may be offered a compensatory allowance for expenses and lost earnings directly associated with participation in the Trial, also for the caregivers of patients who are unable to travel alone, for example children, incapacitated subjects, vulnerable patients. Each patient will present the list of expenses to the Entity or to the person delegated by this, for the purposes of coverage by the CRO. All costs related to items not listed in Annex A will not be reimbursed. Parties agree that any bank charges and commissions due for foreign wire transfer shall be charged entirely to the originator and in no case can they be deducted from the amount that is credited to the payee.

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

7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("Effective Date") and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the study Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties. Without affecting the foregoing provision, this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorization by the Competent Authority.

concorderà i termini per la presentazione alla CRO dell'elenco delle spese relative ai pazienti e presentate all'Ente in occasione delle prestazioni sanitarie eseguite nel periodo di riferimento. La CRO potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell'Ente. Sarà quindi responsabilità dell'Ente provvedere alla copertura delle spese per ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di cui alla tabella dettagliata nel Budget qui allegato sub A (al paragrafo "Oneri e Compensi" - parte 2).

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

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

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

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

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

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del

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

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

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

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

7.3. The CRO, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication. The termination by the CRO will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the CRO will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses, contained in Annex A, that it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial (*where applicable*, including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time. In the case of early termination the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.

rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare alla CRO con raccomandata A.R. o PEC nei casi di: insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;

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

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

7.3 La CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma 2, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

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

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

7.4. In case of termination of the Trial, in accordance with the applicable regulation, CRO will pay the Entity the expenses and considerations contained in Annex A that have accrued and are documented up until that time.

7.5. It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.

7.6. This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party. The provisions of Articles 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.

7.7. If this Agreement is terminated for reasons not due to non-compliance by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the expenses incurred in relation to the Trial prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services rendered in accordance with the Protocol and this Agreement, proportionately to the activities completed up to the date of termination. The Entity shall repay the Sponsor any amounts already paid in relation to activities that were not completed.

7.8. In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, guaranteeing, within the limits and the modality set in the Article 4.2 continuity of treatment

#### **Art. 8 – Insurance cover**

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

7.4 In caso di interruzione della Sperimentazione, ai sensi della normativa applicabile, la CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare, nei confronti dell'altra, pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno degli obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità degli artt. 1218 e seguenti del Codice Civile.

7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto non derivante da inadempimento dell'Ente, quest'ultimo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e ad un compenso per i servizi resi in conformità al protocollo ed al presente contratto, in proporzione all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

7.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, nei limiti e con le modalità previste dall'art. 4.2, la continuità terapeutica.

#### **Art.8 - Copertura assicurativa**

8.1 Il Promotore è tenuto a garantire, secondo la legislazione vigente, il risarcimento dei danni subiti dai pazienti e riconducibili alla partecipazione alla sperimentazione clinica

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>with the nature and extent of the consequent risks.</p> <p>8.2. Without prejudice to the provisions of Article 76 of the Regulation and of Law 8 March 2017, n. 24 and the respective implementing measures, the insurance coverage provided by the Sponsor guarantees with respect to the hypotheses of civil liability of the Sponsor, the health entity where the Trial is conducted, the Principal Investigator, and the other Investigators involved at the Entity.</p> <p>8.3. The CRO confirms, by signing this Agreement, that Sponsor has taken out a third party liability insurance policy (no. SYB23062238A, with the insurer Lloyd's Insurance Company S.A.) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009. The Ethics Committee considered that the insurance policy complies with the provisions of the law and adequately protects the patients taking part in the Trial.</p> <p>8.4. The CRO confirms, by signing this Agreement, that Sponsor is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above, integrating them where necessary in accordance with the provisions of Article 8.1.</p> <p>8.5. In particular, in the event that the CRO intends to withdraw from the Agreement, the CRO for Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the coverage of patients already included in the clinical trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Article 2 par. 3 of M.D. of 17/07/09.</p> <p>8.6. At the time of the accident, the Entity is required to disclose the existence of policies for liability RCT Medical Malpractice (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with Article 1910 of the Italian Civil Code.</p> | <p>secondo il Protocollo, commisurato alla natura e alla portata dei rischi conseguenti.</p> <p>8.2 Fatte salve le previsioni dell'art 76 del Regolamento e della L. 8 marzo 2017, n. 24 e dei rispettivi provvedimenti attuativi, la copertura assicurativa fornita dal Promotore garantisce rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.</p> <p>8.3 La CRO dichiara, con la firma del presente contratto, che il Promotore ha stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB23062238A, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009. La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica.</p> <p>8.4 La CRO, con la firma del presente contratto, dichiara che lo Sponsor si farà carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento, integrandole ove necessario in coerenza con quanto previsto all'art. 8.1.</p> <p>8.5 In particolare, nel caso in cui la CRO intenda recedere dal Contratto, garantisce per conto dello Sponsor che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma 3 del D.M. 17/07/09.</p> <p>8.6 All'atto del sinistro, l'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative per la responsabilità RCT Medical Malpractice (a copertura sia dell'Ente, sia del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.</p>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

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

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

9.3. All the data, the results, information, materials, discoveries and inventions deriving from the execution of the Trial in pursuit of its objectives, is the exclusive property of the Sponsor, without prejudice to the right of the Investigators, if the conditions are met, to be recognized as authors.

If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide to Sponsor, at the expense of the latter, all the assistance and documentary support necessary for that purpose.

9.4. The Entity may use the data and the results of the Trial, for which processing it is autonomous data controller pursuant the applicable regulation for its own institutional, scientific and research purposes only. Such use must not under any circumstance affect the secrecy and the patent protection of the related intellectual property rights due to Sponsor. The Parties mutually acknowledge they will still be the owners of industrial and intellectual property rights relating to their background knowledge and to their own knowledge developed or obtained in the course of the Trial, but regardless and irrespectively from the way it is conducted (sideground knowledge).

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

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

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

9.3 Tutti i dati, i risultati, le informazioni, i materiali, le scoperte e le invenzioni derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, nel perseguimento degli obiettivi della stessa, sono di proprietà esclusiva del Promotore salvo il diritto degli Sperimentatori, ricorrendone i presupposti, di esserne riconosciuti autori.

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

9.4 L'Ente può utilizzare i dati e risultati della Sperimentazione, del cui trattamento è autonomo titolare ai sensi di legge, unicamente per i propri scopi istituzionali scientifici e di ricerca. Tale utilizzo non deve in alcun caso pregiudicare la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale spettanti al Promotore.

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>9.5. The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.</p> <p><b>Art. 10 – Secrecy of technical and commercial information and dissemination of data</b></p> <p>10.1. By signing this Agreement, each Party undertakes to treat as private for the entire duration of this Agreement (time limit extendable in the course of negotiation until their fall into public domain, if necessary on the basis of any agreements with the licensors), all the technical and/or commercial information provided by the other Party and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as “Commercial Secrets” within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.</p> <p>(a) Each Party also represents and warrants as follows: its own Commercial Secrets have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to it – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.</p> <p>(ii) It shall therefore indemnify the other Party in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.</p> <p>10.2. The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial as well as to communicate them adequately to the patients taking part and to the patients’ representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to</p> | <p>9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.</p> <p><b>Art. 10 Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e diffusione dei risultati</b></p> <p>10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna delle Parti si impegna a mantenere riservate per l’intera durata del presente Contratto (termine estensibile in sede negoziale fino alla loro caduta in pubblico dominio, qualora necessario in base ad eventuali accordi con licenzianti), tutte le informazioni di natura tecnica e/o commerciale messe a sua disposizione dall’altra Parte e/o sviluppate nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, che siano classificabili come “Segreti Commerciali” ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura di carattere contrattuale, tecnologico o fisico idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.</p> <p>Ciascuna delle Parti inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p> <p>(i) i propri Segreti Commerciali sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ad essa noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p> <p>(ii) essa, pertanto, terrà indenne e manleverà l’altra Parte da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p> <p>10.2 Le Parti sono obbligate all’adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione nonché alla loro adeguata comunicazione ai pazienti partecipanti ed ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

promptly publish the results of the Trial even if negative, obtained at the end of the Trial as soon as they become available from all the participating Centres and any case no later than the deadlines for this purpose established by the applicable provisions of the European Union.

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

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

10.4. The Sponsor acknowledges that it has no right to request the deletion of information contained in the document, except where such requests and amendments are necessary for, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.

della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente i risultati, anche se negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre i termini a tal fine stabiliti dalle disposizioni applicabili dell'Unione Europea.

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

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

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>10.5. The Sponsor may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 90 days. The Trial being multi-centre, the Principal Investigator may not publish the data or the results of his or her own Centre until all data and results of the Trial have been published in full or for at least 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination. If a publication containing the results of a multi-centre trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 12 months (at least twelve months under the current regulations) from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this article.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 11 – Data protection</b></p> <p>11.1. In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the clinical Trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016 (GDPR), and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the “<b>Data Protection Laws</b>”) as well as any regulations of the Entities.</p> <p>11.2. The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilized in accordance with the meanings given in Annex B.</p> <p>11.3. The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 7 of the GDPR. Each of the Parties will arrange at its own expense, as part of its</p> | <p>10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.</p> <p>In caso di sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati o risultati del proprio Centro sino a che tutti i dati e risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.</p> <p>Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro <u>12</u> mesi (secondo la normativa vigente almeno dodici mesi) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l’Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 11 - Protezione dei dati personali</b></p> <p>11.1 Le Parti nell’esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (“GDPR”), nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, “<b>Leggi in materia di Protezione dei dati</b>”) nonché degli eventuali regolamenti degli Enti.</p> <p>11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell’Allegato B.</p> <p>11.3 L’Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell’art. 4 paragrafo 17) del GDPR. Ciascuna delle</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



organizational structure, for the appointment of Data Processors and assignment of functions and tasks to designated subjects, who operate under their authority, in accordance with the GDPR and current legislation.

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

11.5. The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU, only in compliance with the conditions set out in Articles 44 and Ss. of the GDPR. In this case, the Sponsor will guarantee an adequate level of protection of personal data also through the use of the Standard Contractual Clauses approved by the European Commission. Where the Sponsor is established in a State that does not fall within the scope of European Union law and that the European Commission has decided that this country does not guarantee an adequate level of protection pursuant to Articles 44 and 45 of the EU GDPR 2016/679, the Sponsor and the Entity must complete and sign the Standard Contractual Clauses document (this last document is not attached to this Agreement).

11.6. The Parties warrant that the persons authorized by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in force to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any

Parti provvederà a propria cura e spese, nell'ambito del proprio assetto organizzativo, alle eventuali nomine di Responsabili del trattamento e attribuzione di funzioni e compiti a soggetti designati, che operino sotto la loro autorità, ai sensi del GDPR e della normativa vigente.

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

11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea soltanto nel rispetto delle condizioni di cui agli artt. 44 e ss. del GDPR. In questo caso il Promotore garantirà un adeguato livello di protezione dei dati personali anche mediante l'utilizzo delle Standard Contractual Clauses approvate dalla Commissione Europea. Ove il Promotore abbia sede in uno Stato che non rientra nell'ambito di applicazione del diritto dell'Unione Europea e che la Commissione Europea abbia deciso che tale Paese non garantisce un livello di protezione adeguato ex artt. 44 e 45 del GDPR UE 2016/679, il Promotore e l'Ente dovranno compilare e sottoscrivere il documento Standard Contractual Clauses (quest'ultimo non viene allegato al presente Contratto).

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a

persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.

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

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

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

11.10 If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without prejudice to such Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.

#### **Art. 12 – Amendments**

12.1 This Agreement and its annexes/addenda together with the Protocol, form an integral part

tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del GDPR e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.

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

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

11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del GDPR.

#### **Art. 12 - Modifiche**

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

hereof, constitute the entire agreement between the Parties.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Art. 13 - Disciplina anti-corruzione e per la prevenzione di reati**

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

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

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

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

13.5 La CRO e/o il Promotore può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del

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

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

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

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

14.2 In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall be necessary. However, the Entity is required to duly inform the CRO and/or Sponsor of its change of name.

14.3 Sponsor (and its affiliates) is an intended third-party beneficiary to this Agreement. Except for the third-party beneficiary rights granted to the Sponsor and its affiliates in this Agreement, any entity or person who is not a party hereto shall not have any rights under this Agreement and shall not be able to enforce any of the obligations of this Agreement.

**Art. 15 – Fiscal obligations**

15.1. This Agreement is signed digitally in accordance with the applicable regulations. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the

presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

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

**Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto**

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

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

14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente alla CRO e/o al Promotore tale cambio di denominazione.

14.3 Il Promotore (e le sue affiliate) è un terzo beneficiario del presente Contratto. Fatta eccezione per i diritti di terzo beneficiario concessi al Promotore e alle sue affiliate nel presente Contratto, qualsiasi entità o persona che non sia parte del presente Contratto non avrà alcun diritto ai sensi del presente Contratto e non potrà far valere alcuno degli obblighi del presente Contratto.

**Art. 15 - Oneri fiscali**

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui

registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.

**Art. 16 – Governing law and forum**

”

16.1. This Agreement is governed by the laws of Italy.

**Or**

16.2. For any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, without prejudice to the Parties' commitment to make a prior attempt at out-of-court settlement, the Court of \_\_\_\_\_ registered office shall have exclusive jurisdiction. In the event that the study is monocentric, the parties may agree that the competent court the Court of execution of the Contract.

**Art. 17 – Language**

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

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

all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

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

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

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

**Art. 17 – Lingua**

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

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>_____<br/>         __/__/____ (place and date)<br/> <b>For the CRO</b></p> <p>Mr./Mrs. _____<br/>         Signature _____</p> <p>_____<br/>         __/__/____ (place and date)<br/> <b>For the Entity</b><br/>         The General Director</p> <p>Dr. Angelo Cordone<br/>         Signature _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>_____<br/>         __/__/____<br/> <b>Per il Promotore: Il Legale Rappresentante o suo delegato:</b><br/>         Dott. _____<br/>         Firma _____</p> <p>_____<br/>         __/__/____<br/> <b>Per l'Ente: Il Direttore Generale</b></p> <p>Dott. Angelo Cordone_<br/>         Firma _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p align="center"><b>ANNEX A - BUDGET</b></p> <p>A.1. Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.<br/>         Patient Budget:<br/>         The below totals are for each enrolled fully eligible Patient who receives treatment and completes all evaluations including follow up as described in the Protocol. The cost per Patient includes all laboratory tests, study procedures and diagnostic testing, sample collection as described in the Protocol. Actual payments will be based on visits and assessments as per Section 2 (Costs Per Procedure) of the attached Budget (Exhibit A).</p> | <p align="center"><b>ALLEGATO A – BUDGET</b></p> <p>A.1. Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.<br/>         Budget per paziente:<br/>         Gli importi totali riportati di seguito sono per ciascun paziente arruolato completamente idoneo che riceva il trattamento e completi tutte le valutazioni, compreso il follow-up, come descritto nel protocollo. Il costo per paziente include tutti i test di laboratorio, le procedure dello studio e i test diagnostici, il prelievo dei campioni come descritto nel protocollo. I pagamenti effettivi si baseranno sulle visite e sulle valutazioni, come indicato nella Sezione 2 "Costi per procedura" del Bilancio allegato (Exhibit A).</p> |

| <b>COSTS AND PAYMENTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>ONERI E COMPENSI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Part 1 – Fixed costs and payments per patient involved in the Trial</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nella Sperimentazione</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Include, by way of example, the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).</li> <li>- Gross payment per patient involved in the study: € 28.067,60+ VAT (include multiple payments for studies that require different payments for each “arm” of the protocol).</li> <li>- Compensation for screening failure and unscheduled visit, as well as for the possible destruction of the Trial Drug as required by art. 4.6 of the Agreement.</li> <li>- Payment per trial Centre for each completed patient (Payment for enrolled patient - company overheads - all the costs incurred by the Entity for the trial 1) € 28.067,60 + VAT: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Start Up cost € 1.623,00</li> <li>- Farmacia € 686,40</li> <li>- Costi archiviazione € 852,50</li> </ul> </li> <li>- All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service (for example, there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the trial, or the instrumental tests are routine for the patients in the trial and the lab tests will be carried out with diagnostic kits supplied by Sponsor or the lab tests will be done at a single centralised external laboratory, at Sponsor’s expenses).</li> </ul> | <p>Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).</li> <li>-Compenso lordo a paziente coinvolto nello studio: € 28.067,60+ IVA (prevedere più compensi per studi che prevedono corrispettivi diversi per ogni braccio di protocollo).</li> <li>-Compenso per screening failure e unscheduled visit, nonché per l’eventuale smaltimento del farmaco sperimentale come previsto dall’art. 4.6 del Contratto.</li> <li>-Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente coinvolto – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall’Ente per la sperimentazione2)€ 28.067,60+ IVA: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Start Up cost € 1.623,00</li> <li>- Farmacia € 686,40</li> <li>-Costi archiviazione € 852,50</li> </ul> </li> <li>-Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (ad es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti dal Promotore,oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un unico laboratorio centralizzato esterno, a carico del Promotore).</li> </ul> |

(1) General admin costs, costs incurred by the Pharmacy service in managing the Trial drug(s).

<sup>2</sup> • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|------------|-------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|------------|-------------------------|-----------------|
| <p><b>Part 3 – Payment Allowance for patients/caregivers involved in the clinical trial: (if applicable)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reference is made to the model "Compensation for participants in the trial", included in the application dossier pursuant to Regulation (EU) no. 536/2014, to be understood as referred to in this Agreement as an integral and substantial part.</li> </ul> <p><b>LIQUIDATION AND INVOICES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The payment must be made within terms below identified.</li> <li>- The invoice must be issued according to the following terms, based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>PAYMENT TERMS</b></p> <table border="1" data-bbox="167 996 758 1249"> <tr> <td><b>Sponsor:</b></td><td>IONIS Pharmaceuticals Inc.</td></tr> <tr> <td><b>Protocol No:</b></td><td>ION717-CS2</td></tr> <tr> <td><b>ICON Project Id:</b></td><td>IOHBDJ75-0D1MCC</td></tr> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Subject Recruitment.</b> ICON anticipates that the Site will enroll approximately 3-5 Subjects, but makes no guarantees regarding this number. Site shall not recruit or enroll additional Subjects without the prior written approval of ICON or Sponsor, and neither ICON nor Sponsor will be liable for compensation for unauthorized Subjects in excess of the number specified above. In any case, a change of the number of subjects to be enrolled does not require a written amendment to this Agreement.</li> <li><b>Payment Method.</b> <u>The Payee for the Entity shall be the entity listed by the Entity in its completed Payment Information Checklist ("PIC"). The PIC form will be provided to Entity by ICON. Payee shall provide written full payment instructions and bank details to ICON on the PIC prior to any payments being released. ICON will make payments in</u></li> </ol> | <b>Sponsor:</b>            | IONIS Pharmaceuticals Inc. | <b>Protocol No:</b> | ION717-CS2 | <b>ICON Project Id:</b> | IOHBDJ75-0D1MCC | <p><b>Parte 3 - Indennità per i pazienti/accompagnatori coinvolti nello studio clinico: (se applicabile)</b></p> <p>Si fa rinvio al modello "Indennità per i partecipanti alla sperimentazione", incluso nel dossier della domanda ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014, da intendersi richiamato nel presente Contratto come sua parte integrante e sostanziale.</p> <p><b>LIQUIDAZIONE E FATTURE</b></p> <p>Il compenso deve essere liquidato entro i termini di seguito indicati.</p> <p>La fattura deve essere emessa nei termini di seguito indicati, secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore.</p> <p><b>TERMINI DI PAGAMENTO</b></p> <table border="1" data-bbox="837 1108 1428 1361"> <tr> <td><b>Promotore:</b></td><td>IONIS Pharmaceuticals Inc.</td></tr> <tr> <td><b>Protocollo N.:</b></td><td>ION717-CS2</td></tr> <tr> <td><b>ICON Project Id:</b></td><td>IOHBDJ75-0D1MCC</td></tr> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Reclutamento dei soggetti.</b> ICON prevede che il Sito arruoli circa 3 Soggetti, ma non fornisce alcuna garanzia in merito a questo numero. Il Sito non dovrà reclutare o arruolare ulteriori Soggetti senza la preventiva approvazione scritta di ICON o dello Sponsor, e né ICON né il Promotore saranno responsabili per il risarcimento di Soggetti non autorizzati in eccesso rispetto al numero sopra specificato. In ogni caso, una modifica del numero di soggetti da arruolare non richiede una modifica scritta del presente Contratto.</li> <li><b>Metodo di pagamento.</b> Il beneficiario per l'Ente sarà l'entità elencata dall'Ente nella sua completa Payment Information Checklist ("PIC"). Il modulo PIC sarà fornito all'Ente da</li> </ol> | <b>Promotore:</b> | IONIS Pharmaceuticals Inc. | <b>Protocollo N.:</b> | ION717-CS2 | <b>ICON Project Id:</b> | IOHBDJ75-0D1MCC |
| <b>Sponsor:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | IONIS Pharmaceuticals Inc. |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |
| <b>Protocol No:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ION717-CS2                 |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |
| <b>ICON Project Id:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IOHBDJ75-0D1MCC            |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |
| <b>Promotore:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | IONIS Pharmaceuticals Inc. |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |
| <b>Protocollo N.:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ION717-CS2                 |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |
| <b>ICON Project Id:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IOHBDJ75-0D1MCC            |                            |                     |            |                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                            |                       |            |                         |                 |



EUR by electronic bank transfer in accordance with the attached Budget. ICON will not make any additional payments to Payee pursuant to this Agreement without the prior written approval of Sponsor nor will ICON pay for any procedures performed or treatments given in violation of the Protocol unless approved in writing by Sponsor.

3. **Payment Timing.** ICON will make payments on a quarterly basis in accordance with the Budget. These payments will be made within 45 days of the acceptance criteria outlined below under the headings of Subject Visit Payments and Other Payments.
4. **Subject Visit Payments.** ICON will make payments based on Subject visits that have been entered in electronic data capture system (EDC) by **Entity**, in accordance with the Budget. ICON will withhold 10% of each Subject visit payment until the Final Payment, as defined below. These fees will be paid based upon the receipt of a valid invoice as defined above in Section 3, Payment Timing.
5. **Safety Lab Monitoring:** Per the Protocol, Site is responsible for overseeing collection of labs and ensuring there is an evaluable platelet count result within 30 days of administering the dose of Study Drug. Site is responsible for arranging lab collections in accordance with the defined protocol schedule, ensuring lab results are received and reviewed by qualified personnel prior to the scheduled dose. The review of such labs is expected to be documented in the Subject's chart.
6. **Other Payments.** All payments require a valid invoice and will be made within the agreed timing, as defined in Section 3 above in the amounts specified in the Budget, and according to the following criteria:

ICON. Il beneficiario dovrà fornire per iscritto a ICON le istruzioni di pagamento complete e le coordinate bancarie sul PIC prima di rilasciare qualsiasi pagamento. ICON effettuerà i pagamenti in euro tramite bonifico bancario elettronico in conformità con il budget allegato. ICON non effettuerà alcun pagamento aggiuntivo al Beneficiario ai sensi del presente Contratto senza la previa approvazione scritta dello Sponsor e non pagherà alcuna procedura eseguita o trattamento somministrato in violazione del Protocollo, salvo approvazione scritta del Promotore.

3. **Tempi di pagamento.** ICON effettuerà i pagamenti su base trimestrale in conformità al Budget. Tali pagamenti saranno effettuati entro 45 giorni dai criteri di accettazione indicati di seguito alle voci Pagamenti delle visite ai soggetti e Altri pagamenti.
4. **Pagamenti delle visite dei soggetti.** ICON effettuerà i pagamenti in base alle visite dei Soggetti che sono state inserite nel sistema di acquisizione elettronica dei dati (EDC) dall'Ente, in conformità al Budget. ICON tratterà il 10% di ogni pagamento per la visita del Soggetto fino al pagamento finale, come definito di seguito. Questi compensi saranno pagati in base al ricevimento di una fattura valida, come definito sopra nella Sezione 3, Tempi di pagamento.
5. **Monitoraggio del laboratorio di sicurezza:** In base al protocollo, il Sito è responsabile della supervisione della raccolta dei risultati di laboratorio e della garanzia di avere un risultato valutabile della conta piastrinica entro 30 giorni dalla somministrazione della dose di Farmaco in studio. Il Sito è responsabile dell'organizzazione dei prelievi di laboratorio in conformità con il calendario definito dal protocollo, assicurando che i risultati di laboratorio siano ricevuti e rivisti da personale qualificato prima della dose programmata. La revisione di tali esami deve essere documentata nella cartella clinica del soggetto.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>a) <b><u>Start-Up Payments.</u></b> Non-refundable - Start-Up fees will be paid in accordance with the Budget upon site activation and the receipt of a completed PIC form.</p> <p>b) <b><u>Ethics Committee Fees.</u></b> If Site will be using the central Ethics Committee designated for this Study, ICON will be responsible for the task order and fees associated with this service provider. ICON will reimburse the relevant Ethics Committee directly for fees in accordance with an invoice issued to ICON by the Ethics Committee in which case, ICON will not reimburse Site for Ethics Committee fees incurred in connection with the Study.</p> <p>c) <b><u>Screen Failures.</u></b> A screen failure is defined as a potential study Subject who signs an informed consent form and fails inclusion and/or exclusion criteria at the Screening Visit. Reimbursement for screen failures shall be paid based on procedures performed, in accordance with Exhibit BA, up to the amount of the agreed per subject screening fee. Screen Failure reimbursement is subject to completion of data entry into EDC. ICON will not pay for any procedures carried out after the Subject has failed screening.</p> <p>d) <b><u>Subject Travel Arrangements and Reimbursement.</u></b> Patient travel, meals and parking reimbursement will be managed through a third-party travel vendor designated by ICON. If site elects not to use this vendor, patient mileage will be reimbursed at the current standard business mileage rate up to the amount specified in Exhibit in the Budget, per roundtrip on provision of a detailed invoice. Mileage costs in excess of this amount may be invoiced with prior Sponsor approval.</p> | <p><b>6. Altri pagamenti.</b> Tutti i pagamenti richiedono una fattura valida e saranno effettuati nei tempi concordati, come definito nella precedente Sezione 3, negli importi specificati nel Budget e secondo i seguenti criteri:</p> <p>a) <b>Pagamenti Start-Up.</b> Non rimborsabili - Le spese di avvio saranno pagate in base al budget al momento dell'attivazione del sito e del ricevimento del modulo PIC compilato.</p> <p>b) <b>Tasse per il Comitato etico.</b> Se il Sito utilizzerà il Comitato Etico centrale designato per questo Studio, ICON sarà responsabile dell'ordine di missione e delle tariffe associate a questo fornitore di servizi. ICON rimborserà direttamente il Comitato etico pertinente per le tariffe in base a una fattura emessa a ICON dal Comitato etico; in tal caso, ICON non rimborserà al Sito le tariffe del Comitato etico sostenute in relazione allo Studio.</p> <p>c) <b>Fallimento dello screening.</b> Per fallimento dello screening si intende un potenziale Soggetto dello studio che firma il modulo di consenso informato e non soddisfa i criteri di inclusione e/o esclusione alla Visita di screening. Il rimborso per i fallimenti dello screening sarà corrisposto in base alle procedure eseguite, in conformità all'Allegato A, fino all'importo della tariffa di screening concordata per soggetto. Il rimborso per il fallimento dello screening è soggetto al completamento dell'inserimento dei dati nell'EDC. ICON non pagherà le procedure eseguite dopo che il soggetto non ha superato lo screening.</p> <p>d) <b>Organizzazione del viaggio e rimborso dei soggetti.</b> Il rimborso dei viaggi, dei pasti e dei parcheggi dei pazienti sarà gestito da un fornitore di viaggi terzo designato da ICON. Se il sito decide di non avvalersi di questo fornitore, il chilometraggio dei pazienti sarà rimborsato alla tariffa standard corrente per il chilometraggio aziendale fino all'importo specificato nell'Allegato A del Budget, per andata e ritorno, dietro presentazione di una</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

e) **Additional Testing, Treatment or Procedures:** Site will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the Agreement or this Exhibit A, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by ICON and Sponsor.

f) Reimbursement for other unanticipated study costs may be considered on a case by case basis, with prior Sponsor approval.

7. **Invoicing.** All invoices must contain the Protocol title and number, a detailed summary of the payment to be made, supporting documents (if any), and be addressed to the following:

| Owner of CTA          | EAPA                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ICON (ICON signs CTA) | ICON Clinical research Limited<br>ATTN: Accounts Payable Investigator Payment Group<br>South County Business Park<br>Leopardstown, Dublin 18, Ireland<br>Icon Email: investigatorinvoices@iconplc.com |

\* Invoices missing any of the above information may result in delayed payment.

All invoices should be received by ICON within forty-five (45) days following the incurrence of the applicable expense or database lock, whichever is earlier. Site understands once ICON has reconciled and closed Study

fattura dettagliata. I costi chilometrici superiori a tale importo possono essere fatturati previa approvazione del Promotore.

e) **Test, trattamenti o procedure supplementari:** Il sito non sarà rimborsato per eventuali test, trattamenti o procedure supplementari non richiesti dal protocollo o specificati nel Contratto o nel presente Allegato A, a meno che tali test, trattamenti o procedure supplementari non siano stati preventivamente approvati da ICON e dal Promotore.

f) Il rimborso di altri costi imprevisi dello studio può essere preso in considerazione caso per caso, previa approvazione del Promotore.

7. **Fatturazione.** Tutte le fatture devono contenere il titolo e il numero del Protocollo, un riepilogo dettagliato del pagamento da effettuare, i documenti di supporto (se presenti) ed essere indirizzate a:

| Titolare del CTA         | EAPA                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ICON (ICON firma il CTA) | ICON Clinical research Limited<br>ATTN: Accounts Payable Investigator Payment Group<br>South County Business Park<br>Leopardstown, Dublin 18, Ireland<br>Icon Email: investigatorinvoices@iconplc.com |

\* Le fatture prive di una qualsiasi delle informazioni di cui sopra possono comportare ritardi nei pagamenti.

Tutte le fatture devono essere ricevute da ICON entro quarantacinque (45) giorni dal sostenimento della spesa applicabile o dal blocco del database, se precedente. Il Sito è consapevole che, una volta che ICON ha

internally that ICON reserves the right to no longer accept invoices.

8. **Final Payment.** ICON will perform a reconciliation of the Site's payments before issuing a final payment to the Payee to account for all previous Study payments, remaining payments due and, if applicable, this shall include the withholding from Subject Visit Payments and the fair market value of any equipment provided under this Agreement which the Site purchases. The reconciliation will result in either a final payment due to the Payee ("Final Payment") or a request for reimbursement due to ICON ("Reimbursement").

9. **Taxes.** Payments shown in the Budget do not include tax of any type. If the Payee is VAT/GST registered, and if VAT/ GST or other applicable taxes are required under the Payee's country law, the applicable tax should be added and shown on the invoice at the local applicable VAT rate. The Site and Payee each acknowledge and agree that Payee shall be solely responsible for paying the appropriate amount of any applicable federal, state, and local taxes with respect to all payments made pursuant to this Agreement, and ICON shall have no responsibility whatsoever for withholding or paying any such taxes on behalf of the Site or Payee.

10. **Payment Dispute.** Payee will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies.

riconciliato e chiuso internamente lo studio, si riserva il diritto di non accettare più le fatture.

8. **Pagamento finale.** ICON effettuerà una riconciliazione dei pagamenti del Sito prima di emettere un pagamento finale al Beneficiario per tenere conto di tutti i pagamenti precedenti dello Studio, dei pagamenti rimanenti dovuti e, se del caso, questo includerà la trattenuta sui pagamenti delle visite del Soggetto e il valore equo di mercato di qualsiasi attrezzatura fornita ai sensi del presente Contratto che il Sito acquista. La riconciliazione darà luogo a un pagamento finale dovuto al beneficiario ("Pagamento finale") o a una richiesta di rimborso a ICON ("Rimborso").

9. **Imposte.** I pagamenti indicati nel Budget non includono imposte di alcun tipo. Se il Beneficiario è titolare di partita IVA/GST, e se l'IVA/GST o altre imposte applicabili sono richieste dalla legge del paese del Beneficiario, l'imposta applicabile deve essere aggiunta e indicata in fattura all'aliquota IVA locale applicabile. Il Sito e il Beneficiario riconoscono e concordano che il Beneficiario sarà l'unico responsabile del pagamento dell'importo appropriato di tutte le imposte federali, statali e locali applicabili in relazione a tutti i pagamenti effettuati ai sensi del presente Contratto e ICON non avrà alcuna responsabilità per la trattenuta o il pagamento di tali imposte per conto del Sito o del Beneficiario.

10. **Contestazione del pagamento.** Il beneficiario dispone di trenta (30) giorni dal ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze di pagamento.



Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta  
PI Dr. **Giuseppe Di Fede**

Trial Name: Ionis Pharmaceuticals \_ION8075-0D1MCC  
Project: ION8075-0D1MCC  
Protocol Number: ION717-CS2  
Protocol Version: Original, 08Feb2023  
Phase: 1/2a  
Title: A Phase 1/2a Study To Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecally Administered ION717 in Patients

|                                        |                                           |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Location: Italy                        | PI Name: <Giuseppe Di Fede>               |
| Currency: EUR - Euro                   | Site Name: <Istituto di Ricovero e Cura a |
| Total Cost per Patient ( w/o 28,067.60 | Overhead Percent: 0.00%                   |

| Procedure Name                                                                                            | Selected Cost | Screening | W1D1    | W1D2     | W2D8   | W3D15  | W5D29    | W7D43    | W9D57   | W11D71;<br>W19D127 | W13D85;<br>W21D141 | W15D99;<br>W23D155 | W17D113 | W25D169  | W29D197<br>/ ET | W33 - 57<br>(Visits<br>via Rx) | W61D421<br>/ ET |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|---------|----------|--------|--------|----------|----------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|----------|-----------------|--------------------------------|-----------------|----------|
| Informed Consent                                                                                          | 29,70         | 29,70     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Informed Consent- Caregiver                                                                               | 29,70         | 29,70     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Obtaining/Refusal                                                                                         | 27,50         | 27,50     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Initial visit w/ Physical Examination, Medical and Demographics history, Vitals, Weight and Height        | 133,10        | 133,10    |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: HIV tests                                                                                      | 36,30         | 36,30     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: Hepatitis B surface antigen                                                                    | 31,90         | 31,90     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: Hepatitis C antibody                                                                           | 31,90         | 31,90     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Clinical Assessment: TICS                                                                                 | 34,10         | 34,10     |         |          |        |        | 34,10    |          | 34,10   |                    | 34,10              |                    | 34,10   | 34,10    | 34,10           |                                | 34,10           |          |
| Clinical Assessments: PRD-MPS                                                                             | 16,50         | 16,50     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: FSH                                                                                            | 34,10         | Invoice   |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: Drug/Alcohol Screen                                                                            | 30,80         | 30,80     |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: PRNP Gene Sequencing                                                                           | 553,30        | Invoice   |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Central Lab: B'lood and CSF Archive samples (storage)                                                     | 64,90         | Invoice   |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Local lab: Pregnancy test                                                                                 | Invoice       | Invoice   | Invoice |          |        |        |          |          | Invoice |                    |                    |                    | Invoice | Invoice  | Invoice         |                                | Invoice         |          |
| C-SSRS                                                                                                    | 53,90         |           | 53,90   | 53,90    | 53,90  | 53,90  | 53,90    |          | 53,90   |                    | 53,90              |                    | 53,90   | 53,90    | 53,90           |                                | 53,90           |          |
| Physical Exam w/ Vitals and Weight                                                                        | 69,30         |           | 69,30   | 69,30    | 69,30  | 69,30  | 69,30    |          | 69,30   |                    | 69,30              |                    | 69,30   | 69,30    | 69,30           |                                | 69,30           |          |
| Neurological Examination                                                                                  | 75,90         | 75,90     | 227,70  | 75,90    | 75,90  | 75,90  | 75,90    |          | 227,70  |                    | 75,90              |                    | 227,70  | 227,70   | 75,90           |                                | 75,90           |          |
| Vital signs not paired w/ PE                                                                              | 26,40         |           | 52,80   |          |        |        |          |          | 52,80   |                    |                    |                    | 52,80   | 52,80    |                 |                                |                 |          |
| 12-Lead ECG                                                                                               | 67,10         | 67,10     | Invoice |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          | 67,10           |                                | 67,10           |          |
| ECG Holter Monitoring                                                                                     | 44,00         |           | 44,00   |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Brain MRI w/o Contrast                                                                                    | 756,80        | Invoice   |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    | 756,80  |          | 756,80          |                                |                 |          |
| Clinical Assessments (in-clinic & remote): MRC-PDRS                                                       | 36,30         | 36,30     | 36,30   |          |        |        | 36,30    | 36,30    | 36,30   | 36,30              | 36,30              | 36,30              | 36,30   | 36,30    | 36,30           | 18,15                          | 36,30           |          |
| Clinical assessment (in-clinic & remote): Modified Rankin                                                 | 48,40         |           | 48,40   |          |        |        | 48,40    | 48,40    | 48,40   | 48,40              | 48,40              | 48,40              | 48,40   | 48,40    | 48,40           | 24,20                          | 48,40           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): NPL-Q                                                    | 92,40         |           | 92,40   |          |        |        | 92,40    |          | 92,40   |                    | 92,40              |                    | 92,40   | 92,40    | 92,40           |                                | 92,40           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): EQ-SD-5L                                                 | 16,50         |           | 16,50   |          |        |        | 16,50    |          | 16,50   |                    | 16,50              |                    | 16,50   | 16,50    | 16,50           |                                | 16,50           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): PROMIS-29-v2                                             | 24,20         |           | 24,20   |          |        |        | 24,20    |          | 24,20   |                    | 24,20              |                    | 24,20   | 24,20    | 24,20           |                                | 24,20           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): HUG3                                                     | 17,60         |           | 17,60   |          |        |        | 17,60    |          | 17,60   |                    | 17,60              |                    | 17,60   | 17,60    | 17,60           |                                | 17,60           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): WPAI-GH                                                  | 16,50         |           | 16,50   |          |        |        | 16,50    |          | 16,50   |                    | 16,50              |                    | 16,50   | 16,50    | 16,50           |                                | 16,50           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): PGIS                                                     | 22,00         |           | 22,00   |          |        |        | 22,00    |          | 22,00   |                    | 22,00              |                    | 22,00   | 22,00    | 22,00           |                                | 22,00           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): HADS                                                     | 14,30         |           | 14,30   |          |        |        | 14,30    |          | 14,30   |                    | 14,30              |                    | 14,30   | 14,30    | 14,30           |                                | 14,30           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): WPAI-CG                                                  | 14,30         |           | 14,30   |          |        |        | 14,30    |          | 14,30   |                    | 14,30              |                    | 14,30   | 14,30    | 14,30           |                                | 14,30           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): PGIC                                                     | 9,90          |           | 9,90    |          |        |        | 9,90     |          | 9,90    |                    | 9,90               |                    | 9,90    | 9,90     | 9,90            |                                | 9,90            |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): QIS                                                      | 48,40         |           | 48,40   |          |        |        | 48,40    |          | 48,40   |                    | 48,40              |                    | 48,40   | 48,40    | 48,40           |                                | 48,40           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): QIC                                                      | 27,50         |           | 27,50   |          |        |        | 27,50    |          | 27,50   |                    | 27,50              |                    | 27,50   | 27,50    | 27,50           |                                | 27,50           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): CGIC                                                     | 49,50         |           | 49,50   |          |        |        | 49,50    |          | 49,50   |                    | 49,50              |                    | 49,50   | 49,50    | 49,50           |                                | 49,50           |          |
| Additional Clinical Assessment (in-clinic only): CGIS                                                     | 49,50         |           | 49,50   |          |        |        | 49,50    |          | 49,50   |                    | 49,50              |                    | 49,50   | 49,50    | 49,50           |                                | 49,50           |          |
| Local lab: Hematology                                                                                     | 26,40         | 26,40     | 26,40   |          | 26,40  |        | 26,40    |          | 26,40   |                    | 26,40              |                    | 26,40   | 26,40    | 26,40           |                                | 26,40           |          |
| Local lab: Chemistry panel                                                                                | 108,90        | 108,90    | 108,90  |          | 108,90 |        | 108,90   |          | 108,90  |                    | 108,90             |                    | 108,90  | 108,90   | 108,90          |                                | 108,90          |          |
| Local lab: Chemistry - Creatinine kinase                                                                  | 9,90          | 9,90      | 9,90    |          | 9,90   |        | 9,90     |          | 9,90    |                    | 9,90               |                    | 9,90    | 9,90     | 9,90            |                                | 9,90            |          |
| Local lab: Urinalysis w/o MIC                                                                             | 9,90          | 9,90      | 9,90    |          | 9,90   |        | 9,90     |          | 9,90    |                    | 9,90               |                    | 9,90    | 9,90     | 9,90            |                                | 9,90            |          |
| Local lab: Thyroid Panel                                                                                  | 72,60         | 72,60     | 72,60   |          |        |        |          |          | 72,60   |                    |                    |                    | 72,60   | 72,60    | 72,60           |                                |                 |          |
| Local lab: Coagulation (aPTT)                                                                             | 7,70          | 7,70      | 7,70    |          |        |        |          |          | 7,70    |                    |                    |                    | 7,70    | 7,70     | 7,70            |                                |                 |          |
| Local lab: Coagulation (PT & INR)                                                                         | 7,70          | 7,70      | 7,70    |          |        |        |          |          | 7,70    |                    |                    |                    | 7,70    | 7,70     | 7,70            |                                |                 |          |
| Central lab: 24-hour Urine Collection                                                                     | 7,70          |           | 7,70    |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Central lab: Blood Draw for PK, Immunogenicity, Fluid Biomarkers Exploratory and Archive assessments      | 22,00         | 22,00     | 154,00  | 22,00    | 22,00  | 22,00  | 22,00    |          | 110,00  |                    | 22,00              |                    | 22,00   | 22,00    | 22,00           |                                | 22,00           |          |
| Central Lab: Blood and Urine Sample Handling/Shipping                                                     | 30,80         | 30,80     | 30,80   | 30,80    | 30,80  | 30,80  | 30,80    |          | 30,80   |                    | 30,80              |                    | 30,80   | 30,80    | 30,80           |                                | 30,80           |          |
| Ultrasound Guided Imaging required during Lumbar Puncture (NO fluoroscopy is allowed)                     | 163,90        | Invoice   | 163,90  |          |        |        | 163,90   | 163,90   | 163,90  |                    | 163,90             |                    | 163,90  | 163,90   |                 |                                |                 |          |
| Lumbar puncture/CSF collection for safety lab studies: CSF sampling (PK, PD, Biomarkers, Safety, Archive) | 513,70        | Invoice   | 513,70  |          |        |        | 513,70   | 513,70   | 513,70  |                    | 513,70             |                    | 513,70  | 513,70   |                 |                                |                 |          |
| CSF sample handling/prep/shipment                                                                         | 64,90         | Invoice   | 64,90   |          |        |        | 64,90    | 64,90    | 64,90   |                    | 64,90              |                    | 64,90   | 64,90    |                 |                                |                 |          |
| Adverse events                                                                                            | 19,80         | 19,80     | 19,80   | 19,80    | 19,80  | 19,80  | 19,80    | 19,80    | 19,80   | 19,80              | 19,80              | 19,80              | 19,80   | 19,80    | 19,80           | 19,80                          | 19,80           |          |
| Concomitant Medications                                                                                   | 17,60         | 17,60     | 17,60   | 17,60    | 17,60  | 17,60  | 17,60    | 17,60    | 17,60   | 17,60              | 17,60              | 17,60              | 17,60   | 17,60    | 17,60           | 17,60                          | 17,60           |          |
| ITB administration : ION17/Placebo (inc-guidance)                                                         | 478,50        |           | 478,50  |          |        |        |          |          | 478,50  |                    |                    |                    |         | 478,50   | 478,50          |                                |                 |          |
|                                                                                                           | 0,00          |           |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
|                                                                                                           | 0,00          |           |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
|                                                                                                           | 0,00          |           |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
|                                                                                                           | 0,00          |           |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
|                                                                                                           | 0,00          |           |         |          |        |        |          |          |         |                    |                    |                    |         |          |                 |                                |                 |          |
| Per Patient Activity Totals:                                                                              |               |           | 814,10  | 2.639,00 | 288,30 | 444,40 | 1.116,50 | 1.708,30 | 122,10  | 2.567,40           | 122,10             | 1.708,30           | 122,10  | 3.236,20 | 2.478,40        | 1.877,70                       | 79,75           | 1.037,10 |

[illegible]

# Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

| Non-Procedure Name                                    | Selected Cost | Screening | W1D1    | W1D2    | W2D8    | W3D15   | W5D29   | W7D43   | W9D57   | W11D71; W19D127 | W13D85; W21D141 | W15D99; W23D155 | W17D113 | W25D169 | W29D197 / ET | W33 - 57 (remote visits) | W61D421 / ET | Remote Visit |
|-------------------------------------------------------|---------------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|---------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|
| Overnight Bed Fee                                     | 611,60        |           | 611,60  | 611,60  |         |         |         |         |         |                 |                 |                 |         |         |              |                          |              |              |
| Patient Travel Reimbursement                          | 39,60         | Invoice   | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice         | Invoice         | Invoice         | Invoice | Invoice | Invoice      |                          | Invoice      |              |
| Patient Travel Reimbursement for accompanying persons | 39,60         | Invoice   | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice | Invoice         | Invoice         | Invoice         | Invoice | Invoice | Invoice      |                          | Invoice      |              |
| Pharmacy Dispensing: ION717                           | 71,50         |           | 71,50   |         |         |         |         |         | 71,50   |                 |                 |                 |         | 71,50   | 71,50        | 71,50                    |              |              |
| Physician's Fees                                      | 83,60         | 83,60     | 83,60   | 83,60   | 83,60   | 83,60   | 83,60   | 83,60   | 83,60   | 83,60           | 83,60           | 83,60           | 83,60   | 83,60   | 83,60        | 20,90                    | 83,60        | 20,90        |
| Study Coordinator Fee Per Visit                       | 57,20         | 57,20     | 57,20   | 57,20   | 57,20   | 57,20   | 57,20   | 57,20   | 57,20   | 57,20           | 57,20           | 57,20           | 57,20   | 57,20   | 57,20        | 14,30                    | 57,20        | 14,30        |
| Data Entry                                            | 41,80         | 41,80     | 41,80   | 41,80   | 41,80   | 41,80   | 41,80   | 41,80   | 41,80   | 41,80           | 41,80           | 41,80           | 41,80   | 41,80   | 41,80        | 10,45                    | 41,80        | 10,45        |
| Day Bed Fee                                           | 260,70        |           |         |         |         |         |         |         | Invoice |                 |                 |                 | Invoice | Invoice |              |                          |              |              |
|                                                       | 0,00          |           |         |         |         |         |         |         |         |                 |                 |                 |         |         |              |                          |              |              |
| Per Patient Other Direct Cost Totals:                 |               | 182,60    | 855,70  | 794,20  | 182,60  | 182,60  | 182,60  | 182,60  | 254,10  | 182,60          | 182,60          | 182,60          | 254,10  | 254,10  | 254,10       | 45,65                    | 182,60       | 45,65        |

|                        | Screening | W1D1      | W1D2     | W2D8   | W3D15    | W5D29    | W7D43  | W9D57    | W11D71; W19D127 | W13D85; W21D141 | W15D99; W23D155 | W17D113  | W25D169  | W29D197 / ET | W33 - 57 (remote visits) | W61D421 / ET | Remote Visit |
|------------------------|-----------|-----------|----------|--------|----------|----------|--------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|
| Visit Cost Subtotal    | 1.096,70  | 3.494,70  | 1.083,50 | 627,00 | 1.299,10 | 1.890,90 | 304,70 | 2.821,50 | 304,70          | 1.890,90        | 304,70          | 3.490,30 | 2.733,50 | 2.131,80     | 125,40                   | 1.215,50     | 83,05        |
| Overhead at 0%         | 0,00      | 0,00      | 0,00     | 0,00   | 0,00     | 0,00     | 0,00   | 0,00     | 0,00            | 0,00            | 0,00            | 0,00     | 0,00     | 0,00         | 0,00                     | 0,00         | 0,00         |
| Total Cost Per Visit   | 1.096,70  | 3.494,70  | 1.083,50 | 627,00 | 1.299,10 | 1.890,90 | 304,70 | 2.821,50 | 304,70          | 1.890,90        | 304,70          | 3.490,30 | 2.733,50 | 2.131,80     | 125,40                   | 1.215,50     | 83,05        |
| Visit Quantity         | 1,00      | 1,00      | 1,00     | 1,00   | 1,00     | 1,00     | 1,00   | 1,00     | 2,00            | 2,00            | 2,00            | 1,00     | 1,00     | 1,00         | 7,00                     | 1,00         | 1,00         |
| Cumulative Visit Cost  | 1.096,70  | 3.494,70  | 1.083,50 | 627,00 | 1.299,10 | 1.890,90 | 304,70 | 2.821,50 | 609,40          | 3.781,80        | 609,40          | 3.490,30 | 2.733,50 | 2.131,80     | 877,80                   | 1.215,50     | 83,05        |
| Total Cost per Patient |           | 38.067,60 |          |        |          |          |        |          |                 |                 |                 |          |          |              |                          |              |              |

Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

| Invoiceable Name                                                                                          | Selected Cost | Overhead at 0% | Total Cost | Considerations                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Local lab: FSH                                                                                            | 34,10         | 0,00           | 34,10      | Invoiceable; for determination of postmenopausal status in                                                                                                                                                                            |
| Local lab: PRNP Gene Sequencing                                                                           | 553,30        | 0,00           | 553,30     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm Inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol      |
| Central Lab: Blood and CSF Archive samples storage                                                        | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable for proper storage of Archive samples as per Protocol                                                                                                                                                                     |
| Local Lab: Pregnancy Test: Serum                                                                          | 27,50         | 0,00           | 27,50      | Invoiceable; WOCBP only, Measured in female patients who are not surgically sterile                                                                                                                                                   |
| Local Lab: Pregnancy test: Urine                                                                          | 13,20         | 0,00           | 13,20      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Brain MRI w Contrast                                                                                      | 904,20        | 0,00           | 904,20     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Brain MRI w/o Contrast                                                                                    | 756,80        | 0,00           | 756,80     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm Inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol;     |
| 12-Lead ECG                                                                                               | 67,10         | 0,00           | 67,10      | Invoiceable; In case additional safety ECGs required as per Protocol                                                                                                                                                                  |
| Local lab: Hematology                                                                                     | 26,40         | 0,00           | 26,40      | Invoiceable; Repeat if any chemistry or hematology analytes are uninterpretable or missing (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient) as per Protocol                                                              |
| Local lab: Chemistry panel                                                                                | 108,90        | 0,00           | 108,90     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Local lab: Chemistry - Creatinine kinase                                                                  | 9,90          | 0,00           | 9,90       |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Local lab: Urinalysis w MIC                                                                               | 14,30         | 0,00           | 14,30      | Invoiceable; Will be performed on abnormal findings unless otherwise specified as per protocol                                                                                                                                        |
| Local lab: Coagulation (aPTT)                                                                             | 7,70          | 0,00           | 7,70       | Invoiceable; If a CSF sample is not collected at Screening, then pre-lumbar-puncture coagulation tests do not need to be performed as per Protocol                                                                                    |
| Local lab: Coagulation (PT & INR)                                                                         | 7,70          | 0,00           | 7,70       |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Central lab: Blood Draw for PK, Immunogenetics, Fluid Biomarkers Exploratory and Archive assessments      | 22,00         | 0,00           | 22,00      | Invoiceable; In case repeat Blood draws are needed (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient)                                                                                                                      |
| Central Lab: Blood and Urine Sample handling/shipping                                                     | 30,80         | 0,00           | 30,80      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ultrasound Guided Imaging required during Lumbar Puncture (NO fluoroscopy is allowed)                     | 163,90        | 0,00           | 163,90     | Invoiceable; CSF at Screening optional and repeat tests possible as per Protocol. Anesthesia as needed for Lumbar Puncture or ITB administration.                                                                                     |
| Lumbar puncture/CSF collection for safety lab studies: CSF sampling (PK, PD, Biomarkers, Safety, Archive) | 513,70        | 0,00           | 513,70     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| CSF sample handling/prep/shipment                                                                         | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable; if Central review is required                                                                                                                                                                                            |
| Overnight Bed Fee                                                                                         | 611,60        | 0,00           | 611,60     | Invoiceable; if overnight stay is necessary for safety reason as per Protocol; extension of overnight stay to two nights                                                                                                              |
| Day Bed Fee                                                                                               | 260,70        | 0,00           | 260,70     | Invoiceable; If required for safety reasons as per Protocol; extension of Day Bed to three days                                                                                                                                       |
| Patient Travel Reimbursement                                                                              | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget, at those visits requiring travel from/to site. |
| Patient Travel Reimbursement for accompanying persons                                                     | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget, at those visits requiring travel from/to site. |
| Consultation w Psychiatrist or licensed Clinical Psychologist                                             | 29,70         | 0,00           | 29,70      | Invoiceable; whenever risk assessment is required as per Protocol                                                                                                                                                                     |
| EEG (Electroencephalogram)                                                                                | 653,40        | 0,00           | 653,40     | Invoiceable; if required for diagnosis purposes                                                                                                                                                                                       |
| Local Lab: Hep B (RNA)                                                                                    | 140,80        | 0,00           | 140,80     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Local Lab: Hep C (RNA)                                                                                    | 253,00        | 0,00           | 253,00     | Invoiceable; Confirmatory tests in case of Positive Initial Serology Result as per Protocol                                                                                                                                           |
| Cost per hospitalisation                                                                                  | 2,000,00      | 0,00           | 2,000,00   | In the event that it is necessary to extend the days of hospitalisation beyond three in the event of complications or the need to monitor the patient                                                                                 |

| Site Administrative Fee Name | Total Cost |
|------------------------------|------------|
| Site Start-up Costs          | 1,623,60   |
| Pharmacy set-up fee          | 686,40     |
| Archiving/Document storage   | 852,50     |
|                              | 0,00       |
|                              | 0,00       |
|                              | 0,00       |
|                              | 0,00       |
|                              | 0,00       |

|                                      |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Screening Failure(s)                 | Screen Failures will be reimbursed per procedure up to the Screening visit total plus any Invoiceable procedures performed on receipt of a detailed invoice. |
| Unscheduled Visit(s)                 | Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis at the rates specified in the Exhibit B Budget on receipt of detailed Invoice.                |
| Maximum Number of Screening Failures | No Cap                                                                                                                                                       |

# Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

## Trial Information

Trial Name: Ionis Pharmaceuticals \_IOHBDI75-0D1MCC  
Project: IOHBDI75-0D1MCC  
Protocol Number: ION717-CS2  
Protocol Version: Original, 08Feb2023  
Phase: 1/2a  
Title: A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecally Administered ION717 in Patients

## Budget Information

Location: Italy  
Currency: EUR - Euro  
Total Cost per Patient ( w/o Conditional Visits): **28.067,60**  
PI Name: <Giuseppe Di Fede>  
Site Name: <Istituto di Ricovero e Cura a  
Overhead Percent: 0,00%

| Visit Name               | Visit Cost Subtotal | Overhead at 0% | Total Cost Per Visit | Visit Quantity | Cumulative Visit Cost |
|--------------------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------------|
| Screening                | 1.096,70            | 0,00           | 1.096,70             | 1,00           | 1.096,70              |
| W1D1                     | 3.494,70            | 0,00           | 3.494,70             | 1,00           | 3.494,70              |
| W1D2                     | 1.083,50            | 0,00           | 1.083,50             | 1,00           | 1.083,50              |
| W2D8                     | 627,00              | 0,00           | 627,00               | 1,00           | 627,00                |
| W3D15                    | 1.299,10            | 0,00           | 1.299,10             | 1,00           | 1.299,10              |
| W5D29                    | 1.890,90            | 0,00           | 1.890,90             | 1,00           | 1.890,90              |
| W7D43                    | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 1,00           | 304,70                |
| W9D57                    | 2.821,50            | 0,00           | 2.821,50             | 1,00           | 2.821,50              |
| W11D71: W19D127          | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 2,00           | 609,40                |
| W13D85:W21D141           | 1.890,90            | 0,00           | 1.890,90             | 2,00           | 3.781,80              |
| W15D99:W23D155           | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 2,00           | 609,40                |
| W17D113                  | 3.490,30            | 0,00           | 3.490,30             | 1,00           | 3.490,30              |
| W25D169                  | 2.733,50            | 0,00           | 2.733,50             | 1,00           | 2.733,50              |
| W29D197/ ET              | 2.131,80            | 0,00           | 2.131,80             | 1,00           | 2.131,80              |
| W33 - 57 (remote visits) | 125,40              | 0,00           | 125,40               | 7,00           | 877,80                |
| W61D421/ET               | 1.215,50            | 0,00           | 1.215,50             | 1,00           | 1.215,50              |
| Remote Visit             | 83,05               | 0,00           | 83,05                | 1,00           | 83,05                 |
| Total Cost per Patient   |                     |                |                      |                | <b>28.067,60</b>      |

|                                      |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Screening Failure(s)                 | Screen Failures will be reimbursed per procedure up to the Screening visit total plus any Invoiceable procedures performed on receipt of a detailed Invoice. |
| Unscheduled Visit(s)                 | Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis at the rates specified in the Exhibit B Budget on receipt of detailed Invoice.                |
| Maximum Number of Screening Failures | No Cap                                                                                                                                                       |

WR



Studio/Study Protocolo n. **ION717-CS2**

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico

Carlo Besta

PI Dr. **Giuseppe Di Fede**

| Invoiceable Name                                                                                     | Selected Cost | Overhead at 0% | Total Cost | Considerations                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Local lab: FSH                                                                                       | 34,10         | 0,00           | 34,10      | Invoiceable; for determination of postmenopausal status in women only                                                                                                                                                                 |
| Local lab: PRNP Gene Sequencing                                                                      | 553,30        | 0,00           | 553,30     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol      |
| Central Lab: Blood and CSF Archive samples storage                                                   | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable for proper storage of Archive samples as per Protocol                                                                                                                                                                     |
| Local Lab: Pregnancy Test: Serum                                                                     | 27,50         | 0,00           | 27,50      | Invoiceable; WOCBP only. Measured in female patients who are not surgically sterile                                                                                                                                                   |
| Local Lab: Pregnancy test: Urine                                                                     | 13,20         | 0,00           | 13,20      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Brain MRI w Contrast                                                                                 | 904,20        | 0,00           | 904,20     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Brain MRI w/o Contrast                                                                               | 756,80        | 0,00           | 756,80     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol;     |
| 12-Lead ECG                                                                                          | 67,10         | 0,00           | 67,10      | Invoiceable; In case additional safety ECGs required as per Protocol                                                                                                                                                                  |
| Local lab: Hematology                                                                                | 26,40         | 0,00           | 26,40      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Local lab: Chemistry panel                                                                           | 108,90        | 0,00           | 108,90     | Invoiceable; Repeat if any chemistry or hematology analytes are uninterpretable or missing (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient) as per Protocol                                                              |
| Local lab: Chemistry - Creatinine kinase                                                             | 9,90          | 0,00           | 9,90       |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Local lab: Urinalysis w MIC                                                                          | 14,30         | 0,00           | 14,30      | Invoiceable; Will be performed on abnormal findings unless otherwise                                                                                                                                                                  |
| Local lab: Coagulation (aPTT)                                                                        | 7,70          | 0,00           | 7,70       | Invoiceable; If a CSF sample is not collected at Screening, then pre-lumbar-puncture coagulation tests do not need to be performed as per                                                                                             |
| Local lab: Coagulation (PT & INR)                                                                    | 7,70          | 0,00           | 7,70       |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Central lab: Blood Draw for PK, Immunogenicity, Fluid Biomarkers Exploratory and Archive assessments | 22,00         | 0,00           | 22,00      | Invoiceable; In case repeat Blood draws are needed (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient)                                                                                                                      |
| Central Lab: Blood and Urine Sample handling/shipping                                                | 30,80         | 0,00           | 30,80      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ultrasound Guided Imaging required during Lumbar Puncture (NO fluoroscopy)                           | 163,90        | 0,00           | 163,90     | Invoiceable; CSF at Screening optional and repeat tests possible as per Protocol. Anesthesia as needed for Lumar Puncture or ITB administration.                                                                                      |
| Lumbar puncture/CSF collection for safety lab studies: CSF sampling (PK, PD,                         | 513,70        | 0,00           | 513,70     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| CSF sample handling/prep./shipment                                                                   | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable; if Central review is required                                                                                                                                                                                            |
| Overnight Bed Fee                                                                                    | 611,60        | 0,00           | 611,60     | Invoiceable; If overnight stay is necessary for safety reason as per Protocol: extension of overnight stay to two nights                                                                                                              |
| Day Bed Fee                                                                                          | 260,70        | 0,00           | 260,70     | Invoiceable; If required for safety reasons as per Protocol; extension of Day Bed to three days                                                                                                                                       |
| Patient Travel Reimbursement                                                                         | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit                                                                                |
| Patient Travel Reimbursement for accompanying persons                                                | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget, at those visits requiring travel from/to site. |
| Consultation w Psychiatrist or licensed Clinical Psychologist                                        | 29,70         | 0,00           | 29,70      | Invoiceable; whenever risk assessment is required as per Protocol                                                                                                                                                                     |
| EEG (Electroencephalogram)                                                                           | 653,40        | 0,00           | 653,40     | Invoiceable; if required for diagnosis purposes                                                                                                                                                                                       |
| Local Lab: Hep B (RNA)                                                                               | 140,80        | 0,00           | 140,80     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Local Lab: Hep C (RNA)                                                                               | 253,00        | 0,00           | 253,00     | Invoiceable; Confirmatory tests in case of Positive Initial Serology Result as per Protocol                                                                                                                                           |
| Cost per hospitalisation                                                                             | 2.000,00      | 0,00           | 2.000,00   | in the event that It is necessary to extend the days of hospitalisation                                                                                                                                                               |
| 0                                                                                                    | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                    | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                    | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |

| Site Administrative Fee Name | Total Cost |
|------------------------------|------------|
| Site Start-up Costs          | 1.623,60   |
| Pharmacy set-up fee          | 686,40     |
| Archiving/Document storage   | 852,50     |
| 0                            | 0,00       |
| 0                            | 0,00       |
| 0                            | 0,00       |

# Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

## Trial Information

Trial Name: Ionis Pharmaceuticals \_IOHBDJ75-0D1MCC  
 Project: IOHBDJ75-0D1MCC  
 Protocol Number: ION717-CS2  
 Protocol Version: Original, 08Feb2023  
 Phase: 1/2a  
 Title: A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecally Administered ION717 in Patients

## Budget Information

Location: Italy  
 Currency: EUR - Euro  
 Total Cost per Patient ( w/o 28,067,60  
 PI Name: <Giuseppe Di Fede>  
 Site Name: <Istituto di Ricovero e Cura a  
 Overhead Percent: 0,00%

| Visit Name               | Visit Cost Subtotal | Overhead at 0% | Total Cost Per Visit | Visit Quantity | Cumulative Visit Cost |
|--------------------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------------|
| Screening                | 1,096,20            | 0,00           | 1,096,20             | 1,00           | 1,096,20              |
| W1D1                     | 3,494,20            | 0,00           | 3,494,20             | 1,00           | 3,494,20              |
| W1D2                     | 1,083,50            | 0,00           | 1,083,50             | 1,00           | 1,083,50              |
| W2D8                     | 622,00              | 0,00           | 622,00               | 1,00           | 622,00                |
| W3D15                    | 1,299,10            | 0,00           | 1,299,10             | 1,00           | 1,299,10              |
| W5D29                    | 1,890,90            | 0,00           | 1,890,90             | 1,00           | 1,890,90              |
| W7D43                    | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 1,00           | 304,70                |
| W9D57                    | 2,821,50            | 0,00           | 2,821,50             | 1,00           | 2,821,50              |
| W11D71; W19D127          | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 2,00           | 609,40                |
| W13D85; W21D141          | 1,890,90            | 0,00           | 1,890,90             | 2,00           | 3,781,80              |
| W15D99; W23D155          | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 2,00           | 609,40                |
| W17D113                  | 3,490,30            | 0,00           | 3,490,30             | 1,00           | 3,490,30              |
| W25D169                  | 2,733,50            | 0,00           | 2,733,50             | 1,00           | 2,733,50              |
| W29D197/ ET              | 2,131,80            | 0,00           | 2,131,80             | 1,00           | 2,131,80              |
| W33 - 57 (remote visits) | 125,40              | 0,00           | 125,40               | 7,00           | 877,80                |
| W61D421/ET               | 1,215,50            | 0,00           | 1,215,50             | 1,00           | 1,215,50              |
| Remote Visit             | 83,05               | 0,00           | 83,05                | 1,00           | 83,05                 |
| Total Cost per Patient   |                     |                |                      |                | 28,067,60             |

|                                      |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Screening Failure(s)                 | Screen Failures will be reimbursed per procedure up to the Screening visit total plus any invoiceable procedures performed on receipt of a detailed invoice. |
| Unscheduled Visit(s)                 | Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis at the rates specified in the Exhibit B Budget on receipt of detailed invoice.                |
| Maximum Number of Screening Failures | No Cap                                                                                                                                                       |

Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico

Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

| Invoiceable Name                                                                                          | Selected Cost | Overhead at 0% | Total Cost | Considerations                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Local lab: FSH                                                                                            | 34,10         | 0,00           | 34,10      | Invoiceable; for determination of postmenopausal status in women only                                                                                                                                                                 |
| Local lab: PRNP Gene Sequencing                                                                           | 553,30        | 0,00           | 553,30     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol      |
| Central Lab: Blood and CSF Archive samples storage                                                        | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable for proper storage of Archive samples as per Protocol                                                                                                                                                                     |
| Local Lab: Pregnancy Test: Serum                                                                          | 27,50         | 0,00           | 27,50      | Invoiceable; WOCBP only, Measured in female patients who are not surgically sterile                                                                                                                                                   |
| Local Lab: Pregnancy test: Urine                                                                          | 13,20         | 0,00           | 13,20      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Brain MRI w Contrast                                                                                      | 904,20        | 0,00           | 904,20     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol;     |
| Brain MRI w/o Contrast                                                                                    | 756,80        | 0,00           | 756,80     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| 12-Lead ECG                                                                                               | 67,10         | 0,00           | 67,10      | Invoiceable; In case additional safety ECGs required as per Protocol                                                                                                                                                                  |
| Local lab:                                                                                                | 26,40         | 0,00           | 26,40      | Invoiceable; Repeat if any chemistry or hematology analytes are                                                                                                                                                                       |
| Local lab: Chemistry                                                                                      | 108,90        | 0,00           | 108,90     | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| Local lab: Chemistry Creatinine kinase                                                                    | 9,90          | 0,00           | 9,90       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| Local lab: Urinalysis w MIC                                                                               | 14,30         | 0,00           | 14,30      | Invoiceable; Will be performed on abnormal findings unless otherwise specified as per protocol                                                                                                                                        |
| Local lab: Coagulation (aPTT)                                                                             | 7,70          | 0,00           | 7,70       | Invoiceable; If a CSF sample is not collected at Screening, then pre-lumbar-puncture coagulation tests do not need to be performed as per Protocol                                                                                    |
| Local lab: Coagulation (PT & INR)                                                                         | 7,70          | 0,00           | 7,70       |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Central lab: Blood                                                                                        | 22,00         | 0,00           | 22,00      | Invoiceable; In case repeat Blood draws are needed (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient)                                                                                                                      |
| Central Lab: Blood and Urine Sample handling/shipping                                                     | 30,80         | 0,00           | 30,80      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ultrasound Guided                                                                                         | 163,90        | 0,00           | 163,90     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lumbar puncture/CSF collection for safety lab studies: CSF sampling (PK, PD, Biomarkers, Safety, Archive) | 513,70        | 0,00           | 513,70     | Invoiceable; CSF at Screening optional and repeat tests possible as per Protocol, Anesthesia as needed for Lumbar Puncture or ITB administration.                                                                                     |
| CSF sample handling/prep./shipment                                                                        | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable; if Central review is required                                                                                                                                                                                            |
| Overnight Bed Fee                                                                                         | 611,60        | 0,00           | 611,60     | Invoiceable; if overnight stay is necessary for safety reason as per Protocol; extension of overnight stay to two nights                                                                                                              |
| Day Bed Fee                                                                                               | 260,70        | 0,00           | 260,70     | Invoiceable; if required for safety reasons as per Protocol; extension of Day Bed to three days                                                                                                                                       |
| Patient Travel Reimbursement                                                                              | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget, at those visits requiring travel from/to site. |
| Patient Travel Reimbursement for accompanying                                                             | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget, at those visits requiring travel from/to site. |
| Consultation w Psychiatrist or licensed Clinical Psychologist                                             | 29,70         | 0,00           | 29,70      | Invoiceable; whenever risk assessment is required as per Protocol                                                                                                                                                                     |
| EEG (Electroencephalogram)                                                                                | 653,40        | 0,00           | 653,40     | Invoiceable; If required for diagnosis purposes                                                                                                                                                                                       |
| Local Lab: Hep B (RNA)                                                                                    | 140,80        | 0,00           | 140,80     | Invoiceable; Confirmatory tests in case of Positive Initial Serology Result as per Protocol                                                                                                                                           |
| Local Lab: Hep C (RNA)                                                                                    | 253,00        | 0,00           | 253,00     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Cost per hospitalisation                                                                                  | 2.000,00      | 0,00           | 2.000,00   | In the event that it is necessary to extend the days of hospitalisation beyond three in the event of complications or the need to monitor the                                                                                         |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |
| 0                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       | 0,00                                                                                                                                                                                                                                  |

| Site Administrative Fee Name | Total Cost |
|------------------------------|------------|
| Site Start-up Costs          | 1.623,60   |
| Pharmacy set-up fee          | 686,40     |
| Archiving/Document storage   | 852,50     |
| 0                            | 0,00       |
| 0                            | 0,00       |
| 0                            | 0,00       |

# Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fede

## Trial Information

Trial Name: Ioni Pharmaceuticals \_ION717-001MCC  
Project: ION717-001MCC  
Protocol Number: ION717-CS2  
Protocol Version: Original, 08Feb2023  
Phase: 1/2a  
Title: A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecally Administered ION717 in Patients

## Budget Information

Location: Italy  
Currency: EUR - Euro  
Total Cost per Patient ( w/o 28.067,60

PI Name: <Giuseppe Di Fede>  
Site Name: <Istituto di Ricovero e Cura a  
Overhead Percent: 0,00%

|                          |                     |                |                      |                | Payee: Percentage:    | Institution 0% | Investigator 0% | Payee 3 0% | Payee 4 0% | Payee 5 0% | Payee 6 0% | Payee 7 0% |
|--------------------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Visit Name               | Visit Cost Subtotal | Overhead at 0% | Total Cost Per Visit | Visit Quantity | Cumulative Visit Cost | Institution    | Investigator    | Payee 3    | Payee 4    | Payee 5    | Payee 6    | Payee 7    |
| Screening                | 1.096,70            | 0,00           | 1.096,70             | 1,00           | 1.096,70              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W1D1                     | 3.494,70            | 0,00           | 3.494,70             | 1,00           | 3.494,70              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W1D2                     | 1.083,50            | 0,00           | 1.083,50             | 1,00           | 1.083,50              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W2D6                     | 627,00              | 0,00           | 627,00               | 1,00           | 627,00                | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W3D15                    | 1.299,10            | 0,00           | 1.299,10             | 1,00           | 1.299,10              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W3D29                    | 1.890,90            | 0,00           | 1.890,90             | 1,00           | 1.890,90              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W7D43                    | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 1,00           | 304,70                | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W9D57                    | 2.821,50            | 0,00           | 2.821,50             | 1,00           | 2.821,50              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W11D71: W18D127          | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 2,00           | 609,40                | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W13D65:W21D141           | 1.890,90            | 0,00           | 1.890,90             | 2,00           | 3.781,80              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W15D69:W23D155           | 304,70              | 0,00           | 304,70               | 2,00           | 609,40                | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W17D113                  | 3.490,30            | 0,00           | 3.490,30             | 1,00           | 3.490,30              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W25D169                  | 2.733,50            | 0,00           | 2.733,50             | 1,00           | 2.733,50              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W26D197 ET               | 2.131,80            | 0,00           | 2.131,80             | 1,00           | 2.131,80              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W33 - 57 (remote visits) | 125,40              | 0,00           | 125,40               | 7,00           | 877,80                | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| W61D421 ET               | 1.215,50            | 0,00           | 1.215,50             | 1,00           | 1.215,50              | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| Remote Visit             | 83,05               | 0,00           | 83,05                | 1,00           | 83,05                 | 0,00           | 0,00            | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| Total Cost per Patient   |                     |                |                      |                | 28.067,60             |                |                 |            |            |            |            |            |

|                                      |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Screening Failure(s)                 | Screen Failures will be reimbursed per procedure up to the Screening visit total plus any invoiceable procedures performed on receipt of a detailed Invoice. |
| Unscheduled Visit(s)                 | Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis at the rates specified in the Exhibit B Budget on receipt of detailed Invoice.                |
| Maximum Number of Screening Failures | No Cap                                                                                                                                                       |

# Studio/Study Protocolo n. ION717-CS2

Centro/ Site Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

PI Dr. Giuseppe Di Fele

| Invoiceable Name                                                                                          | Selected Cost | Overhead at 9% | Total Cost | Considerations                                                                                                                                                                                                                       | Institution | Investigator | Payee 3 | Payee 4 | Payee 5 | Payee 6 | Payee 7 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Local lab: PSH                                                                                            | 34,10         | 0,00           | 34,10      | Invoiceable; for determination of postmenopausal status in women only                                                                                                                                                                | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: PRNP Gene Sequencing                                                                           | 553,30        | 0,00           | 553,30     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol     | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Central Lab: Blood and CSF Archive samples Storage                                                        | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable for proper storage of Archive samples as per Protocol                                                                                                                                                                    | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local Lab: Pregnancy Test: Serum                                                                          | 27,50         | 0,00           | 27,50      | Invoiceable; WOCBP only. Measured in female patients who are not surgically sterile                                                                                                                                                  | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local Lab: Pregnancy test: Urine                                                                          | 13,20         | 0,00           | 13,20      |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Brain MRI w/ Contrast                                                                                     | 904,20        | 0,00           | 904,20     | Invoiceable; If performed prior to Screening and is deemed to be sufficient to confirm inclusion/exclusion in the study, then no need to be performed at Screening. 2) Repeat test possible to confirm diagnosis as per Protocol     | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Brain MRI w/o Contrast                                                                                    | 756,00        | 0,00           | 756,00     |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| 12-Lead ECG                                                                                               | 67,10         | 0,00           | 67,10      | Invoiceable; In case additional safety ECGs required as per Protocol                                                                                                                                                                 | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: Hematology                                                                                     | 26,40         | 0,00           | 26,40      | Invoiceable; Repeat if any chemistry or hematology analytes are uninterpretable or missing (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient) as per Protocol                                                             | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: Chemistry panel                                                                                | 108,90        | 0,00           | 108,90     |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: Chemistry - Creatinine kinase                                                                  | 9,90          | 0,00           | 9,90       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: Urinalysis w/ MIC                                                                              | 14,30         | 0,00           | 14,30      | Invoiceable; Will be performed on abnormal findings unless otherwise specified as per protocol                                                                                                                                       | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: Coagulation (aPTT)                                                                             | 7,70          | 0,00           | 7,70       | Invoiceable; If a CSF sample is not collected at Screening, then pre-lumbar-puncture coagulation tests do not need to be performed as per Protocol                                                                                   | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local lab: Coagulation (PT & INR)                                                                         | 7,70          | 0,00           | 7,70       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Central lab: Blood Draw for PK, Immunochemistry, Fluid Biomarkers (Exploratory and Archive assessments)   | 22,00         | 0,00           | 22,00      | Invoiceable; In case repeat blood draws are needed (e.g., due to clumping, hemolysis or quantity not sufficient)                                                                                                                     | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Central Lab: Blood and Urine Sample handling/shipping                                                     | 30,80         | 0,00           | 30,80      |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Ultrasonid Guided Imaging required during Lumbar Puncture (NO fluoroscopy is allowed)                     | 163,90        | 0,00           | 163,90     | Invoiceable; CSF at Screening optional and repeat tests possible as per Protocol. Anesthesia as needed for Lumbar Puncture or JTB administration                                                                                     | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Lumbar puncture/CSF collection for safety lab studies: CSF sampling (PK, PD, Biomarkers, Safety, Archive) | 513,70        | 0,00           | 513,70     |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| CSF sample handling/prep/shipping                                                                         | 64,90         | 0,00           | 64,90      | Invoiceable; If Central review is required                                                                                                                                                                                           | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Overnight Bed Fee                                                                                         | 611,60        | 0,00           | 611,60     | Invoiceable; If overnight stay is necessary for safety reason as per Protocol, extension of overnight stay is necessary                                                                                                              | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Day Bed Fee                                                                                               | 260,70        | 0,00           | 260,70     | Invoiceable; If required for safety reasons as per Protocol, extension of Day Bed to three days                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Patient Travel Reimbursement                                                                              | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget at those visits requiring travel from/to site. | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Patient Travel Reimbursement for accompanying persons                                                     | 39,60         | 0,00           | 39,60      | If Third - Party Vendor is not used, Patient Travel Reimbursement will be payable per actual travel costs on provision of receipts up to the per visit amount indicated in the budget at those visits requiring travel from/to site. | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Consultation w/ Psychiatrist or licensed Clinical Psychologist                                            | 29,70         | 0,00           | 29,70      | Invoiceable; whenever risk assessment is required as per Protocol                                                                                                                                                                    | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| EEG (Electroencephalogram)                                                                                | 653,40        | 0,00           | 653,40     | Invoiceable; If required for diagnosis purposes                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local Lab: Hep B (RNA)                                                                                    | 140,80        | 0,00           | 140,80     | Invoiceable; Confirmatory tests in case of Positive Initial Serology                                                                                                                                                                 | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Local Lab: Hep C (RNA)                                                                                    | 253,00        | 0,00           | 253,00     |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Cost per hospitalization                                                                                  | 2,000,00      | 0,00           | 2,000,00   | in the event that it is necessary to                                                                                                                                                                                                 | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| A                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| B                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| C                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| D                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| E                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| F                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| G                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| H                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| I                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| J                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| K                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| L                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| M                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| N                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| O                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| P                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Q                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| R                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| S                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| T                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| U                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| V                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| W                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| X                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Y                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Z                                                                                                         | 0,00          | 0,00           | 0,00       |                                                                                                                                                                                                                                      | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |

Total of Splits

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

0,00

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

| S&A Administrative Fee Name | Total Cost | Institution | Investigator | Payee 3 | Payee 4 | Payee 5 | Payee 6 | Payee 7 |
|-----------------------------|------------|-------------|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Site Start-up Costs         | 1,877,80   | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Pharmacy set-up fee         | 886,40     | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| Archiving/Document storage  | 852,50     | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| IT                          | 0,00       | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| IT                          | 0,00       | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |
| IT                          | 0,00       | 0,00        | 0,00         | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    | 0,00    |

Total of Splits

0,00

0,00

0,00

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ANNEX B - GLOSSARY RELATING TO THE PROTECTION OF PERSONAL DATA</b><br/>(terminology referring to the GDPR - UE Reg. n. 2016/679 - ad to the Italian implementing rules)</p> <p><b>Personal Data</b> - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the "Data Subject"). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual;</p> <p><b>Processing</b> - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction;</p> <p><b>Pseudonymisation</b> - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual;</p> <p><b>Data Subject</b> - the natural person to whom the personal data refer (art. 4 n.1 GDPR);</p> <p><b>Data Controller</b> - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of</p> | <p><b>ALLEGATO B – GLOSSARIO RELATIVO ALLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI</b><br/>(terminologia riferita al GDPR – Reg. UE n. 2016/679 – ed alle norme attuative italiane)</p> <p><b>Dato personale</b> – qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile ("interessato"); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;</p> <p><b>Trattamento</b> – qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;</p> <p><b>Pseudonimizzazione</b> – il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;</p> <p><b>Interessato</b> – la persona fisica cui si riferiscono i dati personali (art. 4 n.1 GDPR);</p> <p><b> Titolare del trattamento</b> – la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or member State law, the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or member State law (art. 4 n. 7 GDPR) ;</p> <p><b>Data Processor</b> - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the data controller;</p> <p><b>Other Subjects processing personal data</b> - persons authorized to process personal data under the direct authority of the Data Controller or the Data Processor (art. 28, n. 3, letter b, 29 and 32, n. 4 GDPR), including therefore the natural persons to whom the Data Controller or the Data Processor has assigned specific tasks and functions related to the processing, who operate under the Data Controller's authority and within the organizational structure, pursuant to art. 2 quaterdecies " of Legislative Decree 196/2003 as amended by Legislative Decree 101/2018;</p> <p><b>Consent of the Data Subject</b> - any freely given, specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her;</p> <p><b>Personal Data Breach</b> - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed;</p> <p><b>Medical Data</b> - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health;</p> <p><b>Genetic data</b> - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of</p> | <p>e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri (art.4 n. 7 GDPR);</p> <p><b>Responsabile del trattamento</b> – la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento (art. 4 n.8 GDPR);</p> <p><b>Altri soggetti che trattano dati personali</b> – le persone autorizzate al trattamento dei dati personali sotto l'autorità diretta del Titolare o del Responsabile (artt. 28, n. 3, lettera b, 29 e 32, n. 4 GDPR), ivi incluse quindi le persone fisiche alle quali il Titolare o il Responsabile abbiano attribuito specifici compiti e funzioni connessi al trattamento, che operano sotto l'autorità del Titolare e nell'ambito dell'assetto organizzativo, ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del D.lgs. 196/2003 così come modificato dal D.lgs. 101/2018;</p> <p><b>Consenso dell'interessato</b> - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;</p> <p><b>Violazione dei dati personali</b> - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;</p> <p><b>Dati relativi alla salute</b> - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</p> <p><b>Dati genetici</b> - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question;</p> <p><b>Biological sample</b> - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;</p> <p><b>Sponsor/Promoter</b> - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;</p> <p><b>CRO</b> – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;</p> <p><b>Monitor</b> – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the Sponsor;</p> <p><b>Auditor</b> – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the Sponsor</p> | <p>salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;</p> <p><b>Campione biologico</b> - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;</p> <p><b>Sponsor/Promotore</b> - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;</p> <p><b>CRO</b> – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;</p> <p><b>Monitor</b> – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;</p> <p><b>Auditor</b> – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

