

Adottata dal DIRETTORE GENERALE f. f. in data 15 MAG. 2019

OGGETTO: Autorizzazione allo studio dal titolo: "Studio di sicurezza in aperto, a lungo termine comprendente un periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllato con placebo, di TEV-50717 (deutetrabenazina) per il trattamento della sindrome di Tourette in bambini e adolescenti". Codice Protocollo: TV50717-CNS-30047. N. EudraCT: 2016-000630-22. Responsabile: Dott.ssa Manuela Pintor. Promotore: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. CRO: INC Research Italia Srl. U.O.: SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza. P.O.: Microcitemico A. Cao.

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 16 MAG. 2019 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

IL DIRETTORE GENERALE f. f.	Dott. Vinicio Atzeni
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo f.f.	Dott.ssa Donatella Floris
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

- SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale
- PREMESSO** che con deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;
- VISTA** la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;
- VISTO** l'allegato n. 2.4 al verbale n. 24 della riunione del Comitato Etico del 17/12/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizioni;
- l'allegato n. 2.21 al verbale n. 04 della riunione del Comitato Etico del 27/02/2019, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di presa d'atto dell'adempimento alle richieste precedentemente formulate con approvazione definitiva dello studio;
- CONSIDERATO CHE** lo studio in oggetto potrà essere intrapreso solo a seguito di autorizzazione mediante atto deliberativo dell'A.O. Brotzu di Cagliari;
- gli aspetti economici dello studio in oggetto sono regolamentati dalla convenzione economica di cui si allega una copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;
- RITENUTO** di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;
- CON** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

M.L.
D.L.

segue deliberazione n. 1218

del 5 MAG. 2019

- di provvedere all'autorizzazione allo studio dal titolo "Studio di sicurezza in aperto, a lungo termine comprendente un periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllato con placebo, di TEV-50717 (deutetrabenazina) per il trattamento della sindrome di Tourette in bambini e adolescenti". Codice Protocollo: TV50717-CNS-30047. N. EudraCT: 2016-000630-22. Responsabile: Dott.ssa Manuela Pintor. Promotore: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. CRO: INC Research Italia Srl. U.O.: SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza. P.O.: Microcitemico A. Cao;
- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica per lo studio in oggetto;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO f.f.Dott.ssa Donatella Floris
**IL DIRETTORE SANITARIO**Dott. Vinicio Atzeni
**IL DIRETTORE GENERALE f.f.**Dott. Vinicio Atzeni




CAGLIARI, 17/12/2018

PROT. **PG/2018/18235**

ALLEGATO N° 2.4
al VERBALE N.24 della Riunione del 17 dicembre 2018

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale della
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno **17 dicembre 2018** alle ore **15,00** presso l'**Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio** di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

2.4) (ore 15:45) Esame dello studio dal titolo: Studio di sicurezza in aperto, a lungo termine comprendente un periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllato con placebo, di TEV-50717 (deutetrabenazina) per il trattamento della sindrome di Tourette in bambini e adolescenti

Codice Protocollo: **TV50717-CNS-30047**

Codice EudraCT: **2016-000630-22**

Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Emanuela Pintor**

Reparto di Sperimentazione: **N.P.I.**

Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**

Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato e che i Componenti del C.E., per i quali eventualmente sussista un conflitto di interesse di tipo diretto e indiretto, si astengano nel pronunciare un parere

Valutati i seguenti documenti:

1. EudraCT Number dell'11/2/16
2. Lettera di trasmissione del 25/5/18
3. Lettera di autorizzazione e delega con firme del 22/3/18
4. Approvazione AIFA del 31/10/18 con allegato 1
5. Approvazione condizionata del Comitato Etico Coordinatore – AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania 1 (CEC) del 16/7/18
6. Approvazione finale del CEC del 19/9/18
7. Appendice 5 e Lista 1b del 25/5/18
8. Protocollo emendato 3 dell'1/2/18
9. Sinossi del protocollo emendato 3 dell'1/2/18
10. *Investigator's Brochure* Ed. 8 dell'8/9/17
11. *Supplemento 1 all'Investigator's Brochure* del 15/9/17
12. Scheda informativa e modulo di assenso per bambini 6-11 anni, v. 2.1 del 3/5/18
13. Scheda informativa e modulo di assenso per adolescenti 12-17 anni, v. 2.1 del 3/5/18
14. Scheda informativa e modulo di consenso informato per i genitori/la persona autorizzata a fornire il consenso per le cure mediche generiche del/della minore v. 2.1 del 3/5/18
15. Scheda informativa e modulo di consenso informato per i soggetti che raggiungono la maggiore età durante lo studio v. 2.1 del 3/5/18
16. Lettera per il medico di medicina generale del 3/5/18
17. Polizza assicurativa del 23/4/18



- 18.CDI-2 (*Children's Depression Inventory*) per i genitori_ITA
- 19.CDI-2 per il paziente_ITA
- 20.C-SSRS (*Children's Columbia-Suicide Severity Rating Scale*)- screening al basale_AU1.1_ita del 23/6/10
- 21.C-SSRS-valutazione dall'ultima visita_AU3.0_ita del 23/6/10
- 22.CY-BOCS (*Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*) 6° rev. del 20/8/08_ITA
- 23.*Child and Adolescent GTS-QOL (C&A Gilles de la Tourette Syndrome – Quality of Life)*, 6-12 anni_ITA + *visual analog scale (VAS)* ITA
- 24.C&A GTS-QOL 13-18 anni + VAS_ITA
- 25.M.I.N.I. Kid v. 6.0 (*Mini International Neuropsychiatric Interview For Children and Adolescents*) del 10/10/10
- 26.Tic Free Interval del 10/3/16_ITA
- 27.TS-CGI (*Tourette Syndrome-Clinical Global Impression*) del 10/3/16_ITA
- 28.TS-PGI (*Tourette Syndrome-Patient Global Impression of Impact*) ITA
- 29.YGTSS (scala globale sulla gravità dei tic di Yale) del 10/3/16_ITA
- 30.Promemoria delle visite e scheda identificativa per il paziente v. 1 del 20/12/17
- 31.Appendice A (lista delle terapie concesse e non concesse)
- 32.*Sponsorship clarification statement* del 7/2/18
- 33.Diario del farmaco istruzioni v. 1 del 28/2/18
- 34.Diario del farmaco titolazione in aperto v. 1 (giorno 1, settimana 2, settimana 4, settimana 6; visita non programmata) v. 1 del 28/2/18
- 35.Diario del farmaco mantenimento in aperto v. 1 (settimana 8, settimana 15, settimana 28 dose serale) v. 1 del 28/2/18
- 36.Diario del farmaco periodo in cieco v. 1 (settimana 28, settimana 30, settimana 32, settimana 34 ultima dose serale) v. 1 del 28/2/18
- 37.Diario del farmaco mantenimento in aperto v. 1 (settimana 34, settimana 41, ultima dose serale, visita non programmata) v. 1 del 28/2/18
- 38.Lista centri
- 39.CV Dott.ssa M. Pintor dell'8/5/18
- 40.Appendice 15 della Dott.ssa M. Pintor dell'8/5/18
- 41.*Investigator agreement*
- 42.Bozza di contratto (Nuvelution_TV50717 CNS 30047_1009347A_ITA_InstCTA).

VERIFICATA

- a) l'adeguatezza delle motivazioni e le ipotesi della ricerca
- b) l'adeguatezza delle attese dello studio
- c) la correttezza dei criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
- d) la proposta di analisi statistiche appropriate
- e) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici
- f) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati
- g) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio
- h) l'adeguatezza della tutela della privacy
- i) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio

CONSTATATO CHE

fa riferimento ai codici deontologici (in particolare alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e/o alle norme di Buona Pratica Clinica CEE secondo l'allegato 1 del DM 27/4/1992 e/o al DM 18/3/1998 e seguenti)



SI APPROVA CON PRESCRIZIONI

la richiesta in oggetto

Si richiede:

Fornire i seguenti documenti:

- Pagina firma del protocollo emendato 3 dell'1/2/18 (nominato nella lista 1b);
- Link per eCRF v. 1.0 del 6/3/18 (nominato nella lista 1b);
- Bonifico oneri CE (nominato nella lettera di trasmissione);
- Consenso informato per la donna che rimanga gravida durante la sperimentazione.

Si richiede:

- essendo stato svolto un solo studio pilota, in aperto, fase 1b (SD-809-C-17) in pazienti con ST ma soltanto >12 anni (vedi pag. 4/25 del CI per i soggetti che raggiungono la maggiore età e pag. 4/30 del CI per i genitori), chiarire l'eticità di questo studio di fase III.
- considerando la natura dello studio (studio d'estensione) chiarire se sia eticamente accettabile
 - 1) l'uso del placebo
 - 2) la ri-titolazione del farmaco nonostante il paziente avesse già raggiunto dosaggi più elevati (intesi come la posologia più corretta per ridurre i tic ferma restando la tollerabilità).
- chiarire come mai vengono citati due laboratori centralizzati (Q Squared Solutions (Quest) LLC – USA; Quest Diagnostics Nichols Institute – USA) nel CI per i genitori (pag. 26/30) ma non nella CTA form (senza specifiche sulle funzioni svolte) e chiarirne il ruolo.
- informare il medico di base sui questionari proposti (oltre che sulla terapia);
- chiarire il numero di pazienti arruolati c/o AOB.

Si precisa che la Dott.ssa Emanuela Pintor, che ha presentato la sperimentazione, è uscita dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Maria Erminia Stochino.

Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni citate in oggetto ed alla documentazione presentata ed espressamente citata. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Lo studio dovrà essere nuovamente sottoposto all'approvazione del CE dopo l'adeguamento alle prescrizioni richieste.

*"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.

Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Firmato digitalmente da
ERNESTO D'ALOJA

CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
SerialNumber =
IT:DLJRST60C24H5011
C = IT



FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO - 17 dicembre 2018

2.4) Esame dello studio dal titolo: Studio di sicurezza in aperto, a lungo termine comprendente un periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllato con placebo, di TEV-50717 (deutetrabenazina) per il trattamento della sindrome di Tourette in bambini e adolescenti

Codice Protocollo: TV50717-CNS-30047

Codice EudraCT: 2016-000630-22

Responsabile della Sperimentazione: Dott.ssa Emanuela Pintor

Reparto di Sperimentazione: N.P.I.

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

PARERE: *di approvazione con precisazione*

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

Nominativo	Qualifica	Presente	Assente giust.	Assente
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	X		
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	X		
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti		X	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	X		
Dott. Gianluca Erre	Clinico	X		
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	X		
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	X		
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni		X	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	X		
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico			X
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	X		
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	X		
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	X		
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	X		
Prof. Mario Scartozzi	Clinico		X	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	X		

DIRETTORI SANITARI

Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOSS)		X	
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	X		

ESPERTI

Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	X		
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo		X	
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio			X
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore in relazione agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	X		
Segreteria Scientifica CEI	Dott.ssa Caterina Chillotti - Farmacologa - Responsabile Segreteria	X		
Segretario verbalizzante	Dott.ssa Sabrina Chabert	X		

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Ernesto d'Aloja



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 - 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 - 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° _____

DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto CIANLUCA ERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data 17/12/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 - 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 - 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° _____

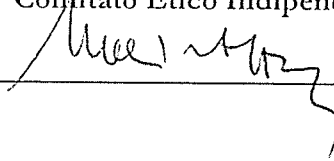
DEL _____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARCO OPPES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SARDEGNA, 14/12/18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente





Riunione del 27/02/2019

Prot. PG/2019/2942

Cagliari, 27/02/2019

Oggetto: presa d'atto

2.21) Riesame dello studio dal titolo: Studio di sicurezza in aperto, a lungo termine comprendente un periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllato con placebo, di TEV-50717 (deutetrabenazina) per il trattamento della sindrome di Tourette in bambini e adolescenti

Codice Protocollo: TV50717-CNS-30047

Codice EudraCT: 2016-000630-22

Responsabile della Sperimentazione: Dott.ssa Emanuela Pintor

Reparto di Sperimentazione: N.P.I.

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.4 dell'o.d.g. della riunione del 17/12/2018

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

1. Lettera di risposta alle obiezioni del Comitato etico del 04.02.2019
2. Lista 1b aggiornata_04/02/2019
3. Nuvelution 30047_Italia_Foglio informativo e modulo di consenso informato principale per i genitori_v2.1.1_15/01/2019
4. Nuvelution 30047_Italia_Foglio informativo e modulo di consenso informato principale per i soggetti che diventano maggiorenni_v2.1.1_15/01/2019
5. Consenso informato per la partner V 1.0_15/01/2019
6. Consenso informato per I genitori della partner V 1.0_15/01/2019
7. Consenso informato per un paziente donna, V 1.0_15/01/2019
8. Consenso informato per I genitori di un paziente donna, V 1.0_15/01/2019
9. Lettera per il medico di base_v1.1_11/01/2019
10. eCRF_v1.0_14/05/2018

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato e che i Componenti del C.E., per i quali eventualmente sussista un conflitto di interesse di tipo diretto e indiretto, si astengano nel pronunciare un parere

SI PRENDE ATTO

dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente

APPROVATO

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione. Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzata da apposito atto deliberativo. I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

*"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.

Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Firmato digitalmente da

ERNESTO D'ALOJA

Sede Legale:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari
P.I. e C.F. 03108560925

DN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
SerialNumber = IT:DLJRST60C24H5011
C = IT

Web: www.aoucagliari.it

[facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)

twitter.com/AOUCagliari

[Youtube: Aou Cagliari Tv](https://www.youtube.com/AouCagliari)



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
27 febbraio 2019

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	Qualifica	Firma
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott. Gianluca Erre	Clinico	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	
Prof. Luigi Minerba	Biostatistico	ASSENTE
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	IN VIDEOCONFERENZA
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari)	
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS)	ASSENTE
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	ASSENTE GIUSTIFICATO
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	ASSENTE GIUSTIFICATO
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore in relazione agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja



ALLEGATO AL VERBALE N° 04

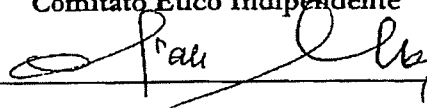
DEL 24/02/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIAN WCA ERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data 27/02/2019, SASSARI

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente





ALLEGATO AL VERBALE N° 04

DEL 27/02/2019

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARCO OPPES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 27/02/2019

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

Tra

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari C.F. e P. IVA n 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Vinicio Atzeni, in qualità di Direttore Generale facente funzioni, (d'ora innanzi denominato "Ente")

E

INC Research Italia Srl, una società del Gruppo Syneos Health (la "CRO"), con sede legale in Vicolo del Caldo 36 – Saronno (VA) Italia, C.F. n. e P.IVA n. 12110530156, in persona del Legale Rappresentante, Dr.ssa Manuela Muliello, in qualità di Legale Rappresentante, incluse le sue affiliate, sussidiarie, che agisce in nome e per conto di Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (d'ora innanzi denominato/a "Promotore" o "Sponsor") e Nuvelution TS Pharma, Inc. con sede centrale in 101 Main Street Suite 1210 Cambridge, MA 02142 Stati Uniti d'America ("Partner di Sviluppo"), in forza di idonea delega conferita in data 22 marzo 2018.

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

premesse

- che, sulla base di un contratto separato, Nuvelution TS Pharma, Inc. con sede centrale in 101 Main Street Suite 1210 Cambridge, MA 02142 Stati Uniti ("Partner di Sviluppo") ha incaricato INC Research, LLC, un'organizzazione di ricerca a contratto, con sede centrale negli Stati Uniti d'America all'indirizzo 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560, che opera come contraente indipendente, per agire per conto del Partner di Sviluppo e del Promotore allo scopo di trasferire determinati obblighi correlati al presente contratto, tali obblighi includono ma non sono limitati a, la negoziazione e l'adempimento del contratto e l'amministrazione dei pagamenti per i servizi svolti e descritti di seguito.

- L'Ente riconosce che il Partner di Sviluppo ha notificato all'Ente che il Partner di Sviluppo ha stipulato un accordo di sviluppo (definito, assieme a possibili modifiche e riformulazioni, "Accordo di Sviluppo") con Teva

CLINICAL TRIAL CONTRACT

Between

Azienda Ospedaliera G. Brotzu, with registered office at Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari, Tax Code and VAT No. 02315520920, represented by its Legal Proxy, Dr Vinicio Atzeni, as the acting General Director, (hereinafter referred to as "Hospital")

AND

INC Research Italia Srl, a Syneos Health Group company (the "CRO"), with its registered office at Vicolo del Caldo 36 – Saronno (VA) Italy, Tax Code and VAT No. 12110530156, represented by the Legal Proxy, Dr. Manuela Muliello, including its affiliates, subsidiaries, acting in the name of and on behalf of Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (hereinafter the "Sponsor") and Nuvelution TS Pharma, Inc. with a principal place of business at 101 Main Street Suite 1210 Cambridge, MA 02142 USA ("Development Partner"), as the delegate, as from March 22nd, 2018.

Hereinafter defined as "the Party" or collectively as "the Parties".

whereas

- by separate agreement, Nuvelution TS Pharma, Inc. with a principal place of business at 101 Main Street Suite 1210 Cambridge, MA 02142 USA ("Development Partner") has engaged INC Research, LLC, a contract research organization, with a principal place of business in the United States at 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 USA acting as an independent contractor, to act on behalf of Development Partner and the Sponsor for the purposes of transferring certain obligations in connection to this agreement, said obligations including but not limited to negotiation and execution of the agreement and payment administration for services performed and described hereunder.

- The Hospital acknowledges that Development Partner has advised the Hospital that Development Partner is party to a Development Agreement (as the same may be amended or restated from time to time, the "Development Agreement") with

<p>Pharmaceuticals USA, Inc., con sede principale in 1090 Horsham Road, North Wales, Pennsylvania 19454 Stati Uniti d'America, e la sua società affiliata, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc., con sede principale in 41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania 19355, Stati Uniti d'America, è il promotore della Sperimentazione. Ogni riferimento nel presente accordo a collaboratori del Partner di Sviluppo include il Promotore. L'Accordo di Sviluppo impone determinate condizioni non negoziabili riguardo allo svolgimento della Sperimentazione e all'utilizzo del Farmaco della Sperimentazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> - che è interesse del Promotore effettuare una sperimentazione denominata "Studio di sicurezza in aperto, a lungo termine comprendente un periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllato con placebo, di TEV-50717 (deutetrabenazina) per il trattamento della sindrome di Tourette in bambini e adolescenti" <p>codice Protocollo n. TV50717-CNS-30047, numero EudraCT 2016-000630-22 (di seguito la "Sperimentazione"), presso la SC Clinica di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza (Centro), sotto la responsabilità della Dott.ssa Manuela Pintor, dipendente dell'Ente;</p> <ul style="list-style-type: none"> - il Promotore individua come referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza Elisabeth Garofalo, MD. Il Promotore può modificare il referente tecnico scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente; - l'Ente ha conferito alla Dr.ssa Manuela Pintor l'incarico di Responsabile tecnico scientifico della Sperimentazione oggetto della presente convenzione (di seguito denominato "Sperimentatore Principale"); - nel caso in cui sia previsto, l'Ente si impegna a far sì che, prima di svolgere mansioni legate alla Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale e il personale strutturato e non strutturato che collabora nell'esecuzione della stessa, completino la formazione GCP erogata dal Promotore o prendano parte ad altro corso di formazione ritenuto equivalente a giudizio del Promotore; - l'Ente, nella persona del Rappresentante Legale e lo Sperimentatore garantiscono che, alla data della stipula del presente contratto: 	<p>Teva Pharmaceuticals USA, Inc., with a principal place of business at 1090 Horsham Road, North Wales, Pennsylvania 19454 USA, and its affiliate, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc., with a principal place of business at 41 Moores Road, Frazer, Pennsylvania 19355, USA, is the sponsor of the Trial. Any references in this agreement to Development Partner's collaborators shall include the Sponsor. The Development Agreement imposes certain non-negotiable conditions on conduct of the Trial and use of the Trial Drug.</p> <ul style="list-style-type: none"> - the Sponsor is interested in conducting a trial entitled "An Open-Label, Long-Term Safety Study Including a Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Withdrawal Period of TEV-50717 (Deutetrabenazine) for the Treatment of Tourette Syndrome in Children and Adolescents" Protocol No. TV50717-CNS-30047, EudraCT number 2016-000630-22 (hereinafter the "Trial"), at the Child and Adolescent Neuro-Psychiatric Unit (Site), under the responsibility of Dr. Manuela Pintor, employee of the Hospital; - The Sponsor identifies Elisabeth Garofalo, MD, as technical-scientific manager for the part under his/her competence. The Sponsor may modify the technical-scientific manager for the part of his/her competence with a written notification to the Hospital; - the Hospital appoints Dr. Manuela Pintor as technical-scientific Manager of the Trial that is the subject of this agreement (hereinafter the "Principal Investigator"); - if envisaged, the Hospital undertakes to ensure that, before carrying out tasks related to the Trial, the Principal Investigator and the facility and non-facility staff that collaborates in the execution of the same, complete the GCP training provided by the Sponsor or take part in another training course deemed to be equivalent by Sponsor or take part in another training course considered equivalent in the opinion of the Sponsor; - the Hospital, as represented by the Legal Proxy guarantees that, on the date of the signing of this agreement:
--	--

a) possiedono la preparazione, gli strumenti, le attrezzature e il personale necessari per l'esecuzione della Sperimentazione, garantendo altresì l'osservanza di questo contratto e del Protocollo da parte di tutto il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione.

b) possiedono tutti i requisiti normativi e regolamentari necessari per condurre la Sperimentazione;

c) né all'Ente né allo Sperimentatore Principale è stata interdetta o preclusa la possibilità di svolgere ricerche cliniche da parte delle autorità competenti;

d) né l'Ente né lo Sperimentatore Principale sono stati coinvolti da autorità governative, regolamentari o giudiziali in indagini, inchieste, denunce o azioni esecutive attualmente pendenti che siano connesse alla conduzione di ricerche cliniche.

- l'Ente, pur essendo dotato di strutture, competenze e apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, non dispone tuttavia della necessaria apparecchiatura di cui al successivo art. 5;

- la CRO ha presentato ad AIFA, quale Autorità Competente in virtù del D. L. n. 158 del 13 Settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 Novembre 2012 e successive integrazioni e modificazioni, secondo quanto previsto dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;

- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003, la CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia;

- il Comitato Etico Competente per gli studi clinici dell'Ente, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;

- le Parti di questo contratto prendono atto ed accettano che sia il Partner di Sviluppo che il Promotore beneficino di questo contratto come terze parti beneficiarie e accettano che sia il Partner di Sviluppo che il Promotore possono impugnare questo diritto sia direttamente che indirettamente attraverso la CRO.

**tutto ciò premesso, tra le Parti
si conviene e si stipula quanto segue**

a) they possess the preparation, tools, equipment and personnel necessary for carrying out the Trial, also guaranteeing the observance of this agreement and of the Protocol by all the staff of the Hospital involved in the Trial.

b) they possess all the regulatory requirements and regulatory requisites necessary for conducting the Trial;

c) neither the Hospital nor the Principal Investigator has been forbidden or precluded from the possibility of carrying out clinical research by the competent authorities;

d) neither the Hospital nor the Principal Investigator has been involved by governmental, regulatory or judicial authorities in investigations, investigations, complaints or executive actions currently pending that are connected to the conduct of clinical research.

- the Hospital, although equipped with structures, skills and equipment suitable for carrying out the Trial, does not however have the necessary equipment referred to in the following Art. 5;

- the CRO has presented to AIFA, as the Competent Authority pursuant to Legislative Decree No. 158 of September 13, 2012 ("Balduzzi Decree"), converted with Law No. 189 of November 8, 2012 and subsequent additions and amendments, as required by law, the application for authorization to conduct the Trial;

- pursuant to Art. 7 of Legislative Decree No. 211 of June 24, 2003, the CRO obtained the Single Opinion favorable to the conduct of the Trial by the Ethical Committee Coordinator of the Trial for Italy;

- the Ethics Committee, competent for the clinical studies of the Hospital, has expressed favorable opinion to the conduct of the Trial, accepting the favorable Single Opinion of the aforementioned;

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

**now, therefore,
it is hereby agreed as follows**

Art. 1 – Premessa

Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso e l'Allegato A e B (budget), fanno parte integrante e sostanziale del presente atto (di seguito "Contratto").

Art. 2 – Oggetto

Il Partner di Sviluppo/CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti approvati dal Comitato Etico e da AIFA (di seguito anche "Autorità Competente"), nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica o integrativi tempestivamente sottoscritti.

Il Partner di Sviluppo e lo Sperimentatore Principale possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti (qui di seguito anche "Soggetti della Sperimentazione"), quali la sospensione temporanea della Sperimentazione (interruzione del trattamento per i Soggetti della Sperimentazione già coinvolti nello studio ovvero interruzione del reclutamento di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni da parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Partner di Sviluppo di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

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 di cui al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007 e al D. Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.

La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki, alle regole della Buona Pratica Clinica (D.M. 15/07/1997 e s.m.i.), alla Convenzione di Oviedo e alle leggi applicabili in tema di prevenzione della corruzione.

Article 1 - Premise

The recitals, Protocol, even if not materially attached and the Attachment A and B (budget) are integral and substantial part of this agreement (hereinafter the "Agreement").

Article 2 – Subject

The Development Partner/CRO assigns to the Hospital the execution of the Trial under the conditions indicated in this Agreement, in accordance with the Protocol, with any subsequent amendments approved by the Ethics Committee and AIFA (hereinafter also "Competent Authority"), as well as with the modifications to the present Agreement/budget deriving from these and formalized through the necessary amendments or integrations promptly signed.

The Development Partner and the Principal Investigator can adopt urgent and adequate measures to protect the safety of patients (hereinafter also "Trial Subjects"), such as temporary suspension of the Trial (interruption of treatment for Trial Subjects already involved in the Trial or interruption of recruitment of new subjects), even in the absence of necessary approvals by the Ethics Committee and the Competent Authority, without prejudice to the obligation for the Development Partner to immediately inform the Ethics Committee and the Competent Authority about the new events, the measures undertaken and the program of measures to be taken, completing timely procedures established by current legislation.

The Trial must be carried out in the most scrupulous respect of the Protocol, in the current version, accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and by the competent Authority, in compliance with the current legislation on clinical trials of medicines as per Legislative Decree No. 200 of November 6, 2007 and to the Legislative Decree n. 211 of June 24, 2003 and the ethical and deontological principles that inspire medical activity.

The Trial must also be conducted in accordance with the principles contained in the Declaration of Helsinki, the guidelines on Good Clinical Practice (Ministerial Decree 07/15/1997 and subsequent amendments.), the Oviedo Convention and the applicable laws on the prevention of

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

Il Promotore/Partner di Sviluppo, l'Ente e lo Sperimentatore Principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico.

L'Ente, per il tramite dello Sperimentatore Principale, si impegna ad arruolare n. 4 Soggetti della Sperimentazione entro i termini concordati con il Partner di Sviluppo.

Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei Soggetti della Sperimentazione, il numero dei soggetti che dovranno essere arruolati presso il Centro può variare in ragione della capacità di arruolamento, con il solo limite del numero massimo di arruolabili a livello globale e dei termini previsti dal Partner di Sviluppo per l'arruolamento.

Il periodo previsto di arruolamento è suscettibile di modifiche in seguito all'andamento dell'arruolamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei Soggetti della Sperimentazione previsti per l'intera Sperimentazione, l'arruolamento verrà automaticamente chiuso, indipendentemente dal numero di Soggetti della Sperimentazione arruolati presso l'Ente.

Il Partner di Sviluppo provvederà ad inviare all'Ente adeguata comunicazione. L'Ente, il Promotore/Partner di Sviluppo e la CRO conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione per un periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla legislazione applicabile. L'Ente e il Promotore/Partner di Sviluppo si obbligano inoltre a conservare la documentazione attraverso una sistemazione tecnica e logistica che protegga la confidenzialità dei documenti archiviati e che assicuri la loro integrità e leggibilità per tutto il periodo previsto dalla citata legislazione vigente.

La documentazione inerente la Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per un periodo di 7 anni successivi alla conclusione della Sperimentazione. Su richiesta del Promotore/Partner di Sviluppo e a spese dello stesso, la conservazione della documentazione potrà avvenire per l'ulteriore periodo di n. 8 anni.

Ai fini della ulteriore conservazione della documentazione di studio per il periodo di 8 anni la CRO corrisponderà all'Ente l'importo negoziato di Euro 50,00 + IVA. per ogni anno

corruption.

By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the aforementioned.

The Sponsor/Development Partner, the CRO, the Hospital and the Principal Investigator must respect the directives, the indications, the instructions and the recommendations given by the Ethics Committee.

The Hospital, through the Principal Investigator, undertakes to enroll no. 4 Trial Subjects within the terms agreed with the Development Partner.

Since the Trial calls for the competitive enrollment of Trial Subjects, the number of subjects to be enrolled at the Hospital may vary due to the ability to recruit, with the only limit of the maximum number of enlisted globally and the terms provided by the Development Partner for enrollment.

The expected enrollment period is subject to change as a result of the recruitment trends, as well as at international level. Upon reaching the total number of Trial Subjects scheduled for the entire trial, enrollment will be automatically closed, regardless of the number of Trial Subjects enrolled at the Hospital.

The Development Partner will send the appropriate communication to the Hospital. The Hospital and the Sponsor/Development Partner and CRO will keep the documentation related to the Trial for a period of time according to the specifications indicated by the applicable legislation. The Hospital and the Sponsor/Development Partner are also obliged to keep the documentation through a technical and logistic arrangement that protects the confidentiality of the archived documents and ensures their integrity and legibility for the entire period envisaged by the aforementioned current legislation.

The documentation concerning the Trial that will remain in the possession of the Hospital, must be kept for a period of 7 years following the conclusion of the Trial. At the request of the Sponsor/Development Partner and at the expense of the same, the preservation of the documentation may take place for the further period of no. 8 years.

For the further conservation of the study documentation for the period of 8 years the CRO will pay the Hospital the negotiated amount of 50.00 euros + VAT for each additional year to 7

aggiuntivo ai 7 anni, quale periodo minimo previsto dalla normativa vigente. L'importo complessivo di Euro 400,00 + IVA sarà fatturato dall'Ente alla CRO in unica soluzione alla conclusione della Sperimentazione.

Art. 3 - Sperimentatore Principale e personale interessato.

L'Ente, su indicazione del Partner di Sviluppo, nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa la Dr.ssa Manuela Pintor.

Il Partner di Sviluppo individua quale proprio referente tecnico scientifico della Sperimentazione la Dott.ssa Elisabeth Garofalo, MD che potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa di riferimento.

L'Ente accetta le visite di monitoraggio e di auditing che verranno eseguite presso il Centro da parte del personale autorizzato del Partner di Sviluppo o di società terza incaricata e autorizzata dal Promotore/Partner di Sviluppo, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

Lo Sperimentatore Principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, medico e non medico, dell'Ente, designato dallo stesso Sperimentatore Principale e operante sotto la sua responsabilità, che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito "Sperimentatori").

Lo Sperimentatore Principale si assume ogni responsabilità e obbligo imposti allo Sperimentatore Principale ai sensi della normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Il presente rapporto intercorre tra Partner di Sviluppo/CRO e l'Ente. Il Partner di Sviluppo/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore Principale e gli altri Sperimentatori coinvolti, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore Principale e agli Sperimentatori coinvolti di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/Partner di Sviluppo/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il

years, as the minimum period required by current legislation. The total amount of 400.00 euros + VAT will be invoiced by the Hospital to the CRO in a single solution at the conclusion of the Trial.

Art. 3 – Principal Investigator and Trial Personnel

The Hospital, as instructed by the Development Partner, appoints Dr. Manuela Pintor as Manager of the Trial, indicated in the recitals.

The Development Partner identifies as her technical-scientific contact of the Trial Dr. Elisabeth Garofalo, MD who will be able to appoint a project manager and have contacts with the sanitary staff in charge of planning and carrying out the Trial in compliance with the provided by the relevant legislation.

The Hospital accepts the monitoring and auditing visits that will be carried out at the Hospital by authorized personnel of the Development Partner or of a third-party company appointed and authorized by the Sponsor/Development Partner, in order to verify the correct progress of the Trial.

The Principal Investigator will be assisted in the execution of the Trial by the staff, medical and non-medical, of the Hospital, designated by the same Principal Investigator and operating under her responsibility, who has expressed his willingness to participate in the Trial (hereinafter the "Investigators").

The Principal Investigator assumes all responsibility and obligations imposed on the Principal Investigator in accordance with the legislation on clinical trials of drugs.

The present relationship exists between Development Partner/CRO and the Hospital.

The Development Partner/CRO is not aware of existing relationships between the Hospital, the Investigator and the other Investigators involved, remaining therefore relieved from any claim that the staff of the Hospital involved in the study should advance in relation to the Trial.

In relation to the Trial that is the subject of this Agreement, the Principal Investigator and the Investigators involved are forbidden to receive, directly or indirectly, compensation from the Sponsor/Development Partner/CRO, as well as to have contact or entertain relations of any nature with the Sponsor/Development Partner /CRO, that are not of a technical-

Promotore/Partner di Sviluppo/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore Principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione terminare, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Partner di Sviluppo e /o la CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Partner di Sviluppo e /o CRO. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore Principale accetterà i termini e le condizioni del presente Contratto e assumerà l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione.

Nel caso in cui il Partner di Sviluppo e/o la CRO non intendano accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente, potranno recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.

Lo Sperimentatore Principale, prima di arruolare un Soggetto della Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato scritto del Soggetto della Sperimentazione; tale consenso deve essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i. e del D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003, se ancora in vigore.

Lo Sperimentatore Principale deve fornire informazioni alla CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/Partner di Sviluppo o alla CRO come applicabile l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel protocollo (esempio: gravidanza, ecc.) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

Lo Sperimentatore Principale deve compilare tutte le Schede Raccolta Dati elettroniche (eCRF) in modo completo e corretto, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile e comunque entro 5 giorni dalla visita del Soggetto della Sperimentazione. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle eCRF e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore Principale consentono, in presenza dello Sperimentatore Principale o di un

scientific nature.

Should the relationship between the Principal Investigator and the Hospital be for any reason to terminate, the Hospital must promptly inform the Development Partner and/or CRO in writing, indicating the name of a substitute. The indication of the substitute must be approved by the Development Partner and/or CRO. The Hospital guarantees that the new Principal Investigator will accept the terms and conditions of this Agreement and will undertake to comply with the Protocol in the execution of the Trial. In the event that the Development Partner and/or CRO do not intend to accept the name of the substitute proposed by the Hospital, they may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of Art. 7.

The Principal Investigator, before enrolling a Trial Subject must obtain the informed written consent of the Trial Subject; this consent must also be given pursuant to and for the purposes of the EU Regulation 679/2016 and subsequent amendments, and the Legislative Decree 196 of 30 June 2003 "Personal Data Protection Code", if still effective .

The Principal Investigator must provide information to the CRO and the Ethics Committee on the progress of the Trial and promptly notify the Sponsor, Development Partner or CRO as applicable of any serious adverse events, in addition to any other relevant clinical information to carry out the Trial indicated in the Protocol (example: pregnancy, etc.) directly or indirectly related to the execution of the Trial, according to the provisions of the Protocol, the guidelines on Good Clinical Practice and the applicable legislation on clinical trials of drugs.

The Principal Investigator must fill in all the Electronic Case Report Forms (eCRF) in a complete and correct manner, according to the provisions of the Protocol and applicable legislation and in any case within 5 days of the Trial Subject's visit. To verify the correspondence between the data recorded in the eCRF and those contained in the original documents (medical record), the Hospital and the Principal Investigator allow, in the presence of the Principal Investigator or an authorized representative, direct access to the data source during the monitoring visits and during any audits and inspections by the

suo delegato autorizzato, l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei Soggetti della Sperimentazione.

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

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

Art. 4 – Farmaco della Sperimentazione e Materiali

Il Partner di Sviluppo si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, il Farmaco della Sperimentazione (TEV-50717) nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali").

Il Farmaco della Sperimentazione deve essere inviato dal Partner di Sviluppo/CRO alla Farmacia dell'Ente, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore Principale, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21 Dicembre 2007, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 51 del 3 Marzo 2008. Il Farmaco della Sperimentazione dovrà essere munito 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).

L'Ente e lo Sperimentatore Principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Partner di Sviluppo esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi il Farmaco della Sperimentazione e i Materiali forniti dal Partner di

competent Authorities, provided that the guidelines on privacy and protection of Trial Subjects' privacy are not violated.

The Hospital will promptly notify the Development Partner and CRO if a Regulatory Authority communicates to the Hospital an inspection/audit notice related to the Trial and, if not expressly denied by the Regulatory Authority, the Hospital will authorize the CRO, Development Partner and Sponsor to participate, promptly sending to the Development Partner and CRO at the same time any written communication received and/or transmitted for the purpose or as a result of the inspection/audit.

These activities must not, however, prejudice the carrying out of the ordinary institutional activity of the Hospital.

Article 4 – Trial Drug and Materials

The Development Partner agrees, for the entire duration of the Trial and in the quantity necessary and sufficient for carrying out the Trial, to provide Hospital (free of charge) with the Trial Drug (TEV-50717) tested as part of the Trial as well as to provide any other material necessary for carrying out the Trial (hereinafter referred to as the "Materials").

The Trial Drug must be sent by the Development Partner/CRO to the Pharmacy of the Hospital, which will provide for their registration, appropriate storage and delivery to the Principal Investigator, as provided for by the art. 7 of the Ministerial Decree December 21, 2007, published in Official Gazette No. 51 of March 3, 2008. The Trial Drug must be provided with an appropriate transport document for the Pharmacy, with a description of the type of drug, its quantity, the preparation lot, the storage requirements, the expiration date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator).

The Hospital and the Principal Investigator must use the Trial Drugs and the Materials provided by the Development Partner exclusively within the scope and for the execution of the Trial. The Hospital must not transfer or transfer to third parties the Trial Drug and the Materials provided by the Development Partner/CRO pursuant to this Agreement.

Sviluppo/CRO ai sensi del presente Contratto.

Il Farmaco della Sperimentazione non utilizzato al termine della Sperimentazione, sarà integralmente ritirato dal Partner di Sviluppo (o suo incaricato) e successivamente smaltito a spese dello stesso.

Art. 5 - Comodato d'uso

Il Partner di Sviluppo concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., i seguenti strumenti (gli "Strumenti"), unitamente al pertinente materiale d'uso:

- Lab kits (from Q2)
- ERT ECG machine* (valore € 2.371,26)
- Bracket rater station*(valore € 1.886,62)

*forniti al centro per la conduzione dello Studio TV50717-CNS-30060.

la cui proprietà, come per legge, non viene trasferita all'Ente.

Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna degli Strumenti e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando gli Strumenti dovranno essere restituiti al Partner di Sviluppo senza costi aggiuntivi a carico dell'Ente.

Gli Strumenti in questione devono essere muniti di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee.

Gli Strumenti saranno utilizzati dal personale dell'Ente e/o dai Soggetti della Sperimentazione 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 gli Strumenti con la diligenza del buon padre di famiglia e la cura necessaria, a non destinarli ad un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso degli Strumenti a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire gli Strumenti al Partner di Sviluppo nello stato in cui gli sono stati consegnati, salvo il normale deterioramento per effetto dell'uso. Le spese di trasporto e installazione, (previa verifica di compatibilità espressa da parte della struttura competente dell'Ente che provvede all'eventuale collaudo), manutenzione ordinaria e straordinaria saranno a carico del Partner di Sviluppo, salvo il disposto dell'art. 1808, comma secondo, c.c. a meno che non sia necessaria la manutenzione a causa di negligenza o violazione da parte dell'Ente delle istruzioni del Protocollo o del Partner di

Trial Drug not used by the end of the Trial will be entirely withdrawn by the Development Partner (or his agent) and subsequently disposed of at the expense of the same.

Art. 5 – Loan for Use

The Development Partner grants free loan for use to the Hospital, which accepts pursuant to and for the purposes of Articles 1803 and following of the Civil Code, the following equipment (the "Equipment") together with the pertinent materials for use:

- Lab kits (from Q2)
- ERT ECG machine* (value € 2,371.26)
- Bracket rater station* (value € 1,886.62)

*these are provided to site for the conduction of the TV50717-CNS-30060 Study.

whose property, as per law, is not transferred to the Hospital.

The effects of this loan will run from the delivery date of the Equipment (s) and will cease at the end of the Trial, when the Equipment (s) must be returned to the Development Partner at no additional cost to the Hospital.

The Equipment in question must be provided with a declaration of conformity to European standards and directives.

The Equipment (s) will be used by the Hospital staff and/or by Trial Subjects and solely and exclusively for the purposes of the Trial subject of this Agreement, in accordance with the provisions of the Protocol. The Hospital undertakes to safeguard and keep the Equipment with due diligence and necessary care, not to allocate it to a use different from the one above, not to give up even temporarily use of the third-party instrument, either free of charge or for consideration, and to return the equipment to the Development Partner in the state in which it was delivered, except for normal deterioration due to use. The costs of transport and installation, (after verification of compatibility expressed by the competent department of the Hospital that provides for any testing), ordinary and extraordinary maintenance will be charged to the Development Partner, subject to the provisions of Art. 1808, second paragraph of the Civil Code, unless maintenance is required due to Hospital's negligence or violation of Protocol or Development Partner/CRO instructions.

Sviluppo/CRO.

Il Partner di Sviluppo si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione degli Strumenti qualora gli stessi vengano utilizzati in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto, oltre al risarcimento del danno.

In caso di furto o perdita degli Strumenti, l'Ente provvederà, entro 2 giorni lavorativi dalla scoperta dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Partner di Sviluppo nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore entro 2 giorni lavorativi dalla scoperta dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto degli Strumenti, il Partner di Sviluppo provvederà alla sostituzione degli stessi, senza costi aggiuntivi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa 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 si riserva il diritto di procedere con una convenzione specifica sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.

Art. 6 – Corrispettivi

Il corrispettivo pattuito per Soggetto della Sperimentazione eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a copertura dell'attività della Farmacia e degli esami di laboratorio e strumentali come da Protocollo, è pari ad Euro 11.460,90 + IVA per Soggetto della Sperimentazione, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A - Prospetto di accordo finanziario").

La CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato

The Development Partner reserves the right to request the immediate return of the Equipment if the same is used improperly or otherwise in a manner contrary to the provisions of this Agreement, in addition to compensation of damages.

In case of theft or loss of the Equipment, the Hospital will, within 2 working days from the event, present a formal complaint to the competent public authority with communication of the event to the Development Partner within the same term. In all other cases of damage or destruction, the Hospital must notify the Sponsor within 2 working days from the finding of the event. Any fraudulent or unauthorized use must be reported immediately.

In case of irreparable damage or theft of the equipment, the Development Partner will provide for the replacement of the same, without additional costs for the Hospital, unless the fact derives from malice or the negligence of the Hospital.

The Parties also agree that any additional Equipment deemed necessary for the conduct of the study during the Trial, if the characteristics and conditions are met, will be granted on free loan for free use in accordance with the provisions of this Agreement.

The Hospital reserves the right to proceed with a specific loan agreement if the Equipment is provided after the stipulation of this Agreement.

Article 6 – Compensation

The amount agreed upon for an eligible Trial Subject, which can be assessed and completed according to the Protocol and for which the relevant CRF/eCRF has been validly completed, including all the expenses incurred by the Hospital for carrying out this Trial and the costs to cover the activities of the Pharmacy as per the Protocol, is equal to 11,460.90 euros + VAT per Trial Subject, as detailed in the Budget attached below (Attachment "A - Statement of financial agreement").

The CRO undertakes to pay the amount due pursuant to this article on the basis of what appears to be an appropriate statement prepared by the CRO and approved by the Hospital.

prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dalla CRO e approvato dall'Ente.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato sulla base del numero dei Soggetti della Sperimentazione arruolati nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Partner di Sviluppo /CRO in base alle attività svolte.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, verranno effettuati centralmente e non graveranno in alcun modo sull'Ente. L'Ente non riceverà alcun compenso per Soggetti della Sperimentazione 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 Soggetti della Sperimentazione arruolati successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Partner di Sviluppo/CRO od oltre il numero massimo di soggetti concordato ai sensi del presente Contratto.

Nel caso in cui un Soggetto della Sperimentazione sia stato arruolato ma non abbia completato tutto l'iter previsto dal protocollo, il contributo per Soggetto della Sperimentazione sarà corrisposto proporzionalmente all'attività effettivamente svolta, secondo lo schema di fasi/visite e altre voci riportate nell'Allegato A.

Per Soggetto della Sperimentazione completato si intende un Soggetto della Sperimentazione che abbia seguito tutto l'iter sperimentale previsto dal protocollo di studio. Per Soggetto della Sperimentazione valutabile si intende un Soggetto della Sperimentazione arruolato nello studio i cui dati possano essere utilizzati in tutto o in parte ai fini degli obiettivi dello studio.

Tutti i costi delle prestazioni necessarie alla realizzazione della Sperimentazione previste dal Protocollo saranno a totale carico del Partner di Sviluppo e pagati dalla CRO secondo il Regolamento vigente.

Il Partner di Sviluppo e/o la CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei

The payment of the above fee will be made on the basis of the number of Trial Subjects enrolled in the relative period, of the treatments carried out according to the Protocol and in the presence of the relative CRF/eCRF duly completed and considered valid by the Development Partner/CRO based on the activities performed.

All laboratory/instrumental examinations, indicated in Attachment A, required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will be carried out centrally and will in no way affect the Hospital.

The Hospital will not receive any compensation for Trial Subjects who cannot be evaluated due to non-compliance with the Protocol, violation of the guidelines on Good Clinical Practice or failure to comply with current legislation on clinical trials on medicines. The Hospital will not be entitled to any compensation for Trial Subjects enrolled after the communication of interruption and/or conclusion of the Trial by the Development Partner/CRO or beyond the maximum number of subjects agreed in accordance with this Agreement.

In the event that a Trial Subject has been enrolled, but has not completed the whole procedure foreseen by the protocol, the Trial Subject contribution will be paid proportionally to the activity actually performed, according to the phase/visit scheme and other items listed in Attachment A.

A completed Trial Subject is a Subject who has followed the whole experimental procedure foreseen by the Protocol. A valid Trial Subject means a subject enrolled in the Trial whose data can be used in whole or in part for the purposes of the Trial objectives.

All the costs of the services necessary for the realization of the Trial called for by the Protocol will be totally borne by the Development Partner and paid by the CRO according to the Regulations in force.

The Development Partner and/or CRO will also reimburse the Hospital all additional costs resulting from medical/diagnostic activities not provided for in the Protocol or subsequent amendments to it, and not already covered by the amounts

successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del Soggetto della Sperimentazione causata dal Farmaco della Sperimentazione stesso. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Partner di Sviluppo/CRO, fermo restando l'anonimato del Soggetto della Sperimentazione.

Per quanto concerne il presente Contratto, con "Screening Failure" o fallimento allo screening si intende qualsiasi soggetto, che inizialmente sembri soddisfare i criteri per lo screening, firmi il modulo di consenso informato, sia sottoposto in tutto o in parte alle procedure di screening, ma non venga arruolato nella Sperimentazione.

Tutte le visite di screening in cui si è verificato il fallimento allo screening (screening failure) saranno rimborsate fino ad un massimo di 4 e sulla base di fattura emessa dall'Ente.

Le Parti concordano che al superamento del numero di 4 screening failure presso l'Ente, indipendentemente dall'arruolamento, lo Sperimentatore Principale dovrà ricevere autorizzazione formale scritta dal Promotore/CRO/Partner di Sviluppo all'effettuazione di ulteriori visite di screening. Nel caso, successivamente all'autorizzazione formale scritta di cui sopra, si verificassero nuovi fallimenti allo screening failure questi saranno a totale carico del Promotore, come specificato nell'Allegato A.

Gli importi per visita/Soggetto della Sperimentazione e esami del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentato dal Partner di Sviluppo/CRO. Gli importi in questione saranno liquidati all'Ente come indicato nell'Allegato B – Termini di Pagamento.

Il prospetto giustificativo predisposto dalla CRO dovrà essere inviato al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it e nella causale di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo e/o il titolo della Sperimentazione, il n. EudraCT (se applicabile), il nome dello Sperimentatore Principale., la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura

indicated above, if such activities are made indispensable as a result of an alteration to the clinical status of the Trial Subject caused by the Trial Drug itself. Reimbursement will be made only on the condition that these activities and related costs are promptly communicated, justified and documented in writing to the Development Partner/CRO, without prejudice to the anonymity of the Trial Subject.

With regard to this Agreement, "Screening Failure" or screening failure means any subject, which initially seems to meet the criteria for screening, signs the informed consent form, is subjected in whole or in part to screening procedures, but not enrolled in the Trial.

All screening visits in which screening failure has occurred will be reimbursed up to a maximum of 4, and upon invoice from Hospital.

The Parties agreed that once the 4 screening failures have been exceeded by the Hospital, regardless of enrollment, the Principal Investigator must receive a formal written authorization from the Sponsor/ CRO / Development Partner to carry out further screening visits. In case that, after the formal written authorization mentioned above, new screening failures would occur, these will be totally borne by the Sponsor, as specified in Attachment A.

The amounts per examination/Trial Subject and exams of this article will be paid to the Hospital for the issue of regular invoice by the same, based on how much accrued and reported in the reference period presented by the Development Partner/CRO.

The amounts in question will be paid to the Hospital as indicated in Attachment B – Payment terms.

The supporting statement prepared by the CRO must be sent to the following address: ufficio.sperimentazione@aob.it and in the reason for payment must be specified: the cod. Protocol and/or the title of the Trial, n. EudraCT (if applicable), the name of the Principal Investigator, the causal reference of the payment (payment tranche, closure of the Trial, etc.), the reference period, the number and the code of the Trial Subjects, the number of

della Sperimentazione, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei Soggetti della Sperimentazione, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.

Le fatture verranno emesse a :

Attn. Investigator Payment Department

INC Research Italia S.r.l.

Vicolo del Caldo 36

21047 Saronno (VA) - Italia

Partita IVA: IT12110530156

Oggetto: Codice del progetto 1009347

Codice Fiscale: 12110530156

Pec: INCRResearch@PEC.it

Codice Destinatario: (CUU) MTD8HRW

La CRO provvederà a saldare la fattura emessa dall'Ente mediante bonifico bancario utilizzando i seguenti riferimenti:

Ragione Sociale AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,

Indirizzo PIAZZALE RICCHI N. 1

C.A.P. 09121

Città CAGLIARI

Paese ITALIA

Partita I.V.A. 02315520920

Nome banca BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA
11

Indirizzo banca VIALE BONARIA -CAGLIARI

Codice ABI 01015

Codice CAB 04800

Numero di conto 000070188763

Codice BIC SARDIT31100

Codice IBAN IT46C0101504800000070188763

Codice SWIFT BPMOIT22XXX

Riferimenti amministrativi ufficio.sperimentazione@aob.it

Il pagamento finale verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Partner di Sviluppo/CRO di tutte le schede raccolte dati compilate e della risoluzione di eventuali queries.

I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, (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 od altre attività

exams divided by type and with the relative unit cost.

Invoices will be issued to:

Attn. Investigator Payment Department

INC Research Italia S.r.l.

Vicolo del Caldo 36

21047 Saronno (VA) - Italy

VAT: IT12110530156

Re: Project Code 1009347

Tax Code: 12110530156

Certified email: INCRResearch@PEC.it

Code for the invoicing: (CUU) MTD8HRW

The CRO will pay the invoice issued by the Hospital by bank transfer at the following references:

Company Name AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU,

Address PIAZZALE RICCHI N. 1

Zip code 09121

City CAGLIARI

Country ITALIA

VAT No. 02315520920

Bank Name BANCO DI SARDEGNA SPA - AGENZIA
11

Bank Address VIALE BONARIA -CAGLIARI

ABI Code 01015

CAB Code 04800

Account Number 000070188763

BIC Code SARDIT31100

IBAN IT46C0101504800000070188763

SWIFT BPMOIT22XXX

Administrative reference ufficio.sperimentazione@aob.it

The final payment will be made in any case only after the delivery to the Development Partner/CRO of all data sheets compiled and of the resolution of any queries.

Payments made for services performed by Hospital (i) represent the correct market value of said services, (ii) were negotiated on normal commercial terms and (iii) were not defined on the basis of the volume or value of prescriptions or in any case with reference to such prescriptions or other economic activities that

economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute, al cui pagamento il Promotore/Partner di Sviluppo e CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore Principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Il compenso dovuto al Comitato Etico non è incluso nel contributo per paziente e dovrà essere corrisposto separatamente dal Partner di Sviluppo o dalla CRO direttamente al Comitato Etico competente.

Art . 7 – Durata, Recesso e Risoluzione

Il presente Contratto decorre dalla data di ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente. La data di termine della Sperimentazione è prevista indicativamente entro gennaio 2020.

L'Ente si riserva il diritto di risolvere il presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Partner di Sviluppo/CRO con raccomandata A.R. nei casi di:

- Dichiarazione di fallimento o inizio di altra procedura concorsuale (concordato preventivo, amministrazione controllata, amministrazione straordinaria) nei confronti del Partner di Sviluppo/CRO;
- Insolvenza dei Partner di Sviluppo/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Partner di Sviluppo / CRO;
- Cessione di tutti o di parte dei suoi beni 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 Partner di Sviluppo/CRO della comunicazione di cui sopra.

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

In caso di recesso del Partner di Sviluppo/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla

are generated between the Parties. In relation to the activities carried out or the expenses incurred, the payment of which the Sponsor/CRO is in charge, neither the Hospital nor the Principal Investigator will request other reimbursements or fees to other subjects.

The fee to be paid to the Ethics Committee is not included in the amount per patient and shall be paid separately by the Development Partner or CRO directly to the competent Ethics Committee.

Article 7 – Term of the Contract – Early withdrawal – Termination

This Agreement is effective as from the date of the last signature and will remain in force until the date of formal closure of the Trial at the Hospital. The end date of the Trial is expected by approximately January 2020.

The Hospital reserves the right to terminate this Agreement by written notice and with 30 days' notice to be forwarded to the Development Partner/CRO by certified registered letter in cases of:

- Declaration of bankruptcy or start of other bankruptcy proceedings (arrangement with creditors, controlled administration, extraordinary administration) towards the Development Partner/CRO;
- Insolvency of the Development Partner/CROs, proposing agreements even out-of-court with the Sponsor's creditors or initiation of legal procedures against the Development Partner /CRO;
- Transfer of all or part of its assets to the creditors or definition with the same of an agreement for the moratorium of the debts.

The notice will take effect upon receipt by the Development Partner /CRO of the communication above.

The Development Partner and/or CRO, pursuant to Art. 1373, paragraph two, c.c., reserve the right to terminate this Agreement at any time by written notice sent by registered mail with 30 days' notice. This notice will take effect upon receipt by the Hospital of said communication.

In the event of withdrawal of the Development Partner/CRO, however, the obligations assumed and the expenses incurred by

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, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Partner di Sviluppo, ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, ogni risultato, anche parziale, ottenuto dall'Ente a seguito e nel corso della Sperimentazione.

Ciascuna delle Parti di cui al presente Contratto può interrompere la Sperimentazione presso l'Ente in qualunque momento con effetto immediato qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei Soggetti della Sperimentazione.

In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata in ogni caso ogni precauzione per la massima tutela dei Soggetti della Sperimentazione già coinvolti e comunque in accordo con quanto previsto dal protocollo approvato dal Comitato Etico.

In caso di interruzione della Sperimentazione, il Partner di Sviluppo/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

Una volta effettuati i pagamenti, se dovesse emergere la possibilità che le visite effettuate per un qualsiasi Soggetto della Sperimentazione arruolato, non siano state condotte in conformità con le normative vigenti e con il Protocollo da parte dello Sperimentatore Principale o da persona da lui delegata, l'Ente sarà tenuto a restituire i pagamenti effettuati da o per conto della CRO relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al Protocollo di studio.

Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi degli Articoli da 1453 a 1462 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia risolto una violazione al presente Contratto entro trenta (30) giorni dal ricevimento dell'adeguata notifica scritta che specifica tale violazione dell'altra Parte.

In particolare, il presente Contratto deve intendersi risolto di diritto ai sensi dell'art. 1456 c.c. qualora la Sperimentazione non

the Hospital on the date of the communication of withdrawal are to be maintained. In particular, the CRO will pay to the Hospital all the documented and non-revocable expenses that this has sustained in order to guarantee the correct and effective execution of the Trial, as well as the compensation accrued up to that moment.

In the event of early termination, the Development Partner has the right to receive, as original owner, any result, even partial, obtained by the Hospital following and during the Trial.

Each of the Parties referred to in this Agreement may terminate the Trial at the Hospital at any time with immediate effect if it has a reason, which is valid and documentable, to believe that the continuation of the Trial may represent an unacceptable risk for the safety and health of the Trial Subjects.

In all cases of interruption or termination of this Agreement, every precaution will be implemented for maximum protection of Trial Subjects already involved and in any case in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee.

In case of interruption of the Trial, the Development Partner/CRO will correspond to the Hospital the reimbursement of expenses and the fees actually accrued and documented up to that moment.

Once the payments have been made, if the possibility emerges that the visits made to any enrolled Trial Subjects have not been carried out in compliance with the regulations in force and with the Protocol by the Principal Investigator or by a person delegated by him, the Hospital will be required to return payments made by or on behalf of the CRO relating to visits deemed not to comply with the Regulations and the Study Protocol.

The effects of this Agreement will cease automatically pursuant to Articles 1453 to 1462 of the Italian Civil Code in the event that one of the Parties has not resolved a violation of this Agreement within thirty (30) days from receipt of the appropriate written notification that specifies such violation of the other Party.

In particular, this Agreement must be considered terminated by right pursuant to Art. 1456 c.c. if the Trial is not conducted in compliance with Legislative Decree No. 200 of November 6, 2007, to the Legislative Decree No. 211 of June 24, 2003 and the

venga condotta in conformità al D. Lgs. n. 200 del 6 Novembre 2007, al D.Lgs. n. 211 del 24 Giugno 2003 e alle norme di Buona Pratica Clinica in vigore.

In caso di risoluzione del presente Contratto l'Ente avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute e ad un compenso proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione.

Nel caso in cui i termini o le disposizioni contenuti in questo Contratto divergano dai termini e dalle disposizioni del Protocollo, i termini e le disposizioni di questo Contratto regoleranno le questioni di tipo legale e commerciale, mentre i termini e le disposizioni del Protocollo regoleranno la ricerca tecnica e le questioni di tipo scientifico.

Art. 8 – Copertura assicurativa

Il Promotore dichiara di aver stipulato polizza assicurativa 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. Il certificato assicurativo è stato ritenuto adeguato e approvato dal Comitato Etico.

La copertura assicurativa è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dello Sperimentatore Principale e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.

L'Ente, lo Sperimentatore Principale e gli altri investigatori coinvolti presso l'Ente sono responsabili di cattiva condotta intenzionale e negligenza, per le azioni e omissioni che non siano conformi al Protocollo, al Contratto e alle Leggi applicabili.

Art. 9 – Relazione finale ed utilizzazione dei risultati

Il Promotore/Partner di Sviluppo assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore Principale ed al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa

L'Ente, per il tramite dello Sperimentatore Principale, è tenuto a mettere a disposizione del Promotore/Partner di Sviluppo/CRO ogni risultato della Sperimentazione, consegnando una relazione scientifica debitamente sottoscritta e redatta nel rispetto di quanto richiesto dal Protocollo, dalla Buona Pratica Clinica e dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche di

guidelines on Good Clinical Practice in force.

In case of termination of this Agreement, the Hospital will be entitled to reimbursement of the expenses actually incurred and to a fee proportional to the activity carried out until the moment of termination.

In the event that the terms or provisions contained in this Agreement deviate from the terms and provisions of the Protocol, the terms and provisions of this Agreement will govern legal and commercial matters, while the terms and provisions of the Protocol will regulate the technical research and scientific questions.

Article 8 – Insurance

The Sponsor declares to have stipulated a clinical study Third-Party Liability insurance policy, to cover the risk of any damages caused to patients by participating in the Trial as provided by the Ministerial Decree of July 14, 2009. The insurance certificate was deemed adequate and approved by the Ethics Committee.

The insurance coverage is guaranteed with respect to the civil liability assumptions of the Sponsor, of the Principal Investigator and of the other Investigators involved at the Hospital.

Hospital, Principal Investigator and other investigators involved at the Hospital are responsible for willful misconduct and negligence, for the actions and omissions that are not in accordance with Protocol, the Agreement and Applicable Laws.

Article 9 – Final report and use of results

The Sponsor/Development Partner takes responsibility for the preparation of the final clinical report and for the timely sending to the Principal Investigator and to the Ethics Committee of the summary of the results of the Trial itself

The Hospital, through the Principal Investigator, is required to make available to the Sponsor/Development Partner/CRO every Trial result, delivering a scientific report duly signed and drafted in compliance with the requirements of the Protocol, the guidelines on Good Clinical Practice and from the legislation on clinical trials of medicines.

medicinali.

Tutti i dati, i risultati, le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà esclusiva del Partner di Sviluppo, salvo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori, e potranno essere dallo stesso liberamente utilizzati in Italia e all'estero. Su richiesta e a spese del Promotore/Partner di Sviluppo, l'Ente richiederà al personale di redigere dei documenti e intraprendere tutte le altre azioni che il Promotore/Partner di Sviluppo ritenga necessarie o opportune per ottenere, registrare e far rispettare i brevetti e i diritti di copyright.

L'Ente dichiara altresì di non avere diritto ad alcuna royalty o altri compensi addizionali, oltre al compenso previsto dal presente Contratto, in relazione all'esercizio dei diritti di utilizzo o sfruttamento da parte del Promotore/Partner di Sviluppo dei risultati e/o invenzioni derivanti dalla Sperimentazione.

L'Ente potrà utilizzare in modo gratuito i risultati della Sperimentazione per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale (es. seminari, congressi, convegni e attività didattico-istituzionale), ma sempre nei limiti di quanto stabilito dal successivo articolo 10. La facoltà di utilizzo dei risultati della Sperimentazione deve comunque essere esercitata nel rispetto dei limiti imposti dalla necessità di garantire la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale del Promotore/Partner di Sviluppo.

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 (sideground knowledge).

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

Art. 10 -- Segretezza e Diffusione dei dati, riservatezza e pubblicazioni

L'Ente si impegna ad osservare e a fare osservare allo

All data, results, inventions, whether patentable or not, obtained in the course or deriving from the execution of the Trial, are the exclusive property of the Development Partner, except for the right of the inventors to be recognized as authors, and may be freely used in Italy and abroad. Upon request and at the expense of the Sponsor/Development Partner, the Hospital will require the staff to draw up documents and undertake all other actions that the Sponsor/Development Partner deem necessary or appropriate to obtain, register and enforce patents and copyrights.

The Hospital also declares that it is not entitled to any royalties or other additional fees, in addition to the compensation provided for in this Agreement, in relation to the exercise of the rights of use or exploitation by the Sponsor/Development Partner of the results and/or inventions deriving from Trial.

The Hospital may use the results of the Trial for its own internal scientific and research purposes, which are not commercial in nature (e.g. seminars, congresses, conferences and educational-institutional activities), but always within the limits of what established by the following Article 10. The right to use the results of the Trial must in any case be exercised in compliance with the limits imposed by the need to guarantee the secrecy of the same and the patent protection of the respective intellectual property rights of the Sponsor/Development Partner.

The Parties mutually acknowledge that they will remain owners of industrial and intellectual property rights relating to their previous knowledge (background knowledge) and to their own knowledge developed or obtained during the trial, but regardless and independently of its management (sideground knowledge).

The provisions of this Article will remain valid and effective even after the resolution or termination of the effects of this Agreement.

Art. 10 - Privacy and dissemination of data, confidentiality, publications

The Hospital undertakes to observe and make the Investigator,

Sperimentatore Principale, agli Sperimentatori partecipanti e agli ulteriori propri dipendenti coinvolti nella Sperimentazione, durante l'esecuzione della Sperimentazione e successivamente alla sua conclusione, il segreto rispetto a fatti, informazioni, cognizioni, dati e documenti (qui di seguito "Informazioni") di cui vengano direttamente a conoscenza o che vengano comunicati dal Promotore/Partner di Sviluppo in relazione all'esecuzione della Sperimentazione e al presente Contratto, non divulgando tali Informazioni a terzi finché non saranno rese di pubblico dominio dal Promotore/Partner di Sviluppo.

L'Ente, lo Sperimentatore Principale, gli Sperimentatori partecipanti e gli altri dipendenti dell'Ente coinvolti nella Sperimentazione sono tenuti altresì a non utilizzare le Informazioni comunicate dal Promotore, Partner di Sviluppo o la CRO per scopi diversi da quelli per i quali sono state fornite, ma ad impiegarle ai fini esclusivi della Sperimentazione.

Tale obbligo di riservatezza non riguarda le Informazioni che al momento della comunicazione da parte del Promotore Partner di Sviluppo o la CRO fossero già in possesso dell'Ente e ciò sia dimostrabile, divenissero di pubblico dominio non per colpa dell'Ente o fossero rivelate all'Ente da una terza parte non vincolata da obblighi di segretezza.

Le Parti riconoscono che le informazioni riservate e confidenziali fornite all'altra Parte per l'esecuzione della Sperimentazione sono di proprietà esclusiva della Parte che le ha rivelate.

In caso di specifica richiesta da parte del titolare, ciascuna Parte è tenuta a restituire le Informazioni riservate e confidenziali ricevute.

Le Parti sono tenute a conservare le Informazioni riservate e confidenziali utilizzando adeguate modalità di conservazione e le necessarie precauzioni, con la diligenza richiesta dalle circostanze.

Le Parti non possono riprodurre in alcun modo o attraverso alcun mezzo le Informazioni riservate e confidenziali.

Le Parti si impegnano, inoltre, a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione in conformità a quanto disposto dal dal Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 relativo alla "Protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei

the Principal Investigators and their other employees involved in the Trial observe, during the Trial and after its conclusion, the secret with respect to facts, information, knowledge, data and documents (hereafter referred to as "Information") of which they are directly disclosed or communicated by the Sponsor/Development Partner in connection with the execution of the Trial and this Agreement, not disclosing such Information to third parties until they are made public by the Sponsor/Development Partner.

The Hospital, the Principal Investigator, the Investigators participating and the other employees of the Hospital involved in the Trial are also required not to use the Information communicated by the Sponsor, Development Partner or the CRO for purposes other than those for which they were provided, but to use them for the sole purposes of Trial.

This duty of confidentiality does not concern the information that at the time of communication by the Sponsor, Development Partner or CRO were already in the possession of the Hospital and this is demonstrable, became public domain through no fault of the Hospital or were revealed to the Hospital by a third party not bound by secrecy obligations.

The Parties acknowledge that the confidential and confidential information provided to the other Party for the execution of the Trial shall be the exclusive property of the Party that discloses it. In case of specific request by the owner, each Party is required to return the reserved and Confidential Information received.

The Parties are required to keep reserved and Confidential Information using appropriate methods of preservation and the necessary precautions, with the diligence required by the circumstances.

The Parties may not reproduce the Reserved and Confidential Information in any way or by any means.

The Parties also undertake to process the personal data for which they are informed for any reason during the Trial in compliance with the provisions of the EU Regulation 679/2016 related to "Protection of individuals with regard to the processing of personal data and the free circulation of such data" and subsequent amendments and, if still effective, the Legislative Decree 196 of 30 June 2003 "Personal Data Protection Code", as

dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati” e s.m.i. e, se ancora in vigore dal D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché delle Linee Guida emanate dal Garante per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008).

I suddetti obblighi di confidenzialità rimarranno in vigore per l'intera durata del presente Contratto e per un periodo di due (2) anni successivi alla sua cessazione.

Le Parti garantiscono l'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione. Il Promotore/CRO, ai sensi della citata Circolare Ministeriale n. 6 del 02 Settembre 2002 e del D.M. 21 Dicembre 2007, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione, utilizzando anche la specifica sezione dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (in seguito "OsSC").

Ai sensi dell'art. 5, comma terzo, lett. c) del D.M. 12 Maggio 2006, 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 brevettuale, 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, lo Sperimentatore Principale dovrà trasmettere al Promotore/Partner di Sviluppo copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione.

Il Promotore/Partner di Sviluppo avrà 45 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche al Responsabile della Sperimentazione. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti gli aspetti regolatori, il Promotore/Partner di Sviluppo provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore Principale. Lo Sperimentatore Principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal

well as the Guidelines issued by the Authority for the processing of personal data in the context of clinical trials of medicines (Resolution No. 52 of July 24, 2008).

The confidentiality obligations set forth herein shall survive for the term of the Agreement and for a period of two (2) years thereafter.

The Parties guarantee the proper and correct dissemination and publication of the results of the Trial. The Sponsor/CRO, pursuant to the aforementioned Ministerial Circular No. 6 of September 2, 2002 and of the Ministerial Decree of December 21, 2007, is required to make public promptly, as soon as available by all participating centers and in any case not later than 12 months from the conclusion of the Trial, the results obtained at the conclusion of the Trial, also using the specific section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (hereinafter "OsSC").

Pursuant to Art. 5, third paragraph, letter c) of the Ministerial Decree of May 12, 2006, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained at the Hospital, in compliance with the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data, personal data protection and patent protection, and in compliance with the terms and conditions set forth in this Agreement.

To guarantee the correctness of the collection and the accuracy of the data processing, the Principal Investigator must send to the Sponsor/Development Partner a copy of the document being presented or published at least 60 days before its presentation or publication.

The Sponsor/Development Partner will have 45 days, from receipt of the manuscript, in order to suggest changes to the Investigator. In the event that issues relating to the scientific integrity of the document and/or issues relating to regulatory aspects arise, the Sponsor/Development Partner will review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator will accept to make the changes suggested by the Sponsor/Development Partner or to include the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, if not in contrast with the reliability of the data, with the rights, safety and well-being of the Trial Subjects.

Promotore/Partner di Sviluppo o di includere i suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, se non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti della Sperimentazione.

Il Promotore/Partner di Sviluppo riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela brevettuale.

Il Promotore/Partner di Sviluppo, 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. Lo Sperimentatore Principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione (pubblicazione multicentrica) siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

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

Art. 11 - Tutela della Privacy

Le Parti si impegnano a rispettare le Leggi Privacy (come di seguito definite), con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e alla sicurezza delle informazioni. Le Parti riconoscono che agire in piena conformità alle Leggi Privacy è una condizione essenziale per la corretta esecuzione della Sperimentazione.

L'Ente garantisce, per sé e per lo Sperimentatore Principale, di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei Soggetti della Sperimentazione, inclusi a titolo esemplificativo il Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i., il D. Lgs. n. 196 del 30 Giugno 2003, se ancora in vigore, i provvedimenti, le linee guida e le autorizzazioni generali del Garante per la

The Sponsor/Development Partner acknowledges that it has no right to request the deletion of the information contained in the document and must not modify its content, unless such requests and modifications are necessary for the purposes of scientific validity, protection of data privacy, protection of personal data and patent protection.

The Sponsor/ Development Partner, in order to present a patent application and if necessary, can ask the Principal Investigator to defer the publication or presentation of the document for a further 90 days. The Principal Investigator will not be able to publish the data of his Hospital until all the results of the Trial (multicenter publication) have been fully published or for at least 12 months from the conclusion of the Trial, from its interruption or early closure.

Where the multicenter publication by the Sponsor, or the third party designated by him, is not carried out within twelve (12) months from the end of the multicenter trial, the Investigator may publish the results obtained at the Hospital, in compliance with the contents of this article.

Art. 11 - Protection of Privacy

The Parties undertake to comply with the Privacy Laws (as defined below), with particular reference to the profiles relating to the methods of data processing, data requirements, the designation of Data Processors and Managers, and the custody and security of information. The Parties recognize that acting in full compliance with the Laws of Privacy is an essential condition for the correct execution of the Trial.

The Hospital guarantees, for itself and for the Principal Investigator, to be fully aware of all the obligations deriving from any applicable legislation concerning medical professional secrecy and the protection of Trial Subjects' personal data, including by way of example the EU Regulation 679/2016 and subsequent amendments, the Legislative Decree n. 196 of June 30, 2003, if still effective, the provisions, guidelines and general authorizations of the Guarantor for the Protection of Personal

Protezione dei Dati Personali, quali le Linee Guida per il trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali di cui alla Deliberazione n. 52 del 24 Luglio 2008, e l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici nella sua ultima revisione vigente (collettivamente "Leggi Privacy").

Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro accidentali o illegittime distruzioni, accidentali perdite e danni, alterazioni, divulgazioni o accessi non autorizzati e contro ogni altra illegittima e non autorizzata forma di trattamento.

Le Parti riconoscono reciprocamente che per lo svolgimento della Sperimentazione l'Ente e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.

La CRO dichiara di essere stata nominata responsabile del trattamento dal Promotore ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e s.m.i. e del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003, se ancora vigente, per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello Studio e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

L'Ente dichiara di nominare come Responsabile del Trattamento ai sensi del Regolamento dell'Unione Europea 679/2016 e del D.lg. n. 196 del 30 Giugno 2003, se ancora vigente, lo Sperimentatore Principale per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America.

Data, such as Guidelines for the processing of personal data in the context of clinical trials of medicinal products referred to in Resolution No . 52 of July 24, 2008, and the General Authorization to the processing of genetic data in its latest current revision (collectively "Privacy Laws").

The Parties undertake, each for their own responsibility, to maintain confidentiality and to adopt any technical and organizational security measures imposed by legislation on clinical trials and the related guidelines to protect the data collected in the execution of the trial against accidental or illegitimate destruction, accidental loss and damage, alteration, disclosure or unauthorized access and against any other unlawful and unauthorized form of treatment.

The Parties mutually acknowledge that for the conduct of the Trial the Hospital and the Sponsor will act as autonomous Data Controllers, each for their own area of competence.

The CRO declares to have been appointed responsible for the treatment by the Sponsor pursuant to the EU Regulation 679/2016 and subsequent amendments and the Legislative Decree 196 of 30 June 2003 "Personal Data Protection Code", if still effective to follow all activities concerning the processing of data related to the implementation of the Study, including monitoring activities, access to documentation of the Study and communication of data in accordance with applicable law, including communication to authorities and competent bodies at national and international level, including the United States Food and Drug Administration (FDA).

The Hospital declares to appoint as Data Processor pursuant to the EU Regulation 679/2016 and subsequent amendments and the Legislative Decree 196 of 30 June 2003 "Personal Data Protection Code", if still effective, the Principal Investigator to follow all activities concerning the processing of data related to the implementation of the Trial, including monitoring activities, access to the documentation of the Trial and communication of data in accordance with applicable law, including communication to national and international authorities and authorities, including the United States Food and Drug Administration (FDA).

The Parties undertake to ensure that all their personnel involved

<p>Le Parti si impegnano affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento della Sperimentazione e nell'esecuzione del presente Contratto rispetti le Leggi Privacy e le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti relativi alla sicurezza e alla confidenzialità dei dati.</p> <p>L'Ente consentirà alla CRO e/o al Promotore/Partner di Sviluppo (per il tramite del Monitor incaricato) di avere accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per la Sperimentazione, rispettando le misure di sicurezza e la confidenzialità dei dati.</p> <p>L'Ente e lo Sperimentatore Principale si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni Soggetto della Sperimentazione circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali. Tale informativa deve essere fornita prima che abbia inizio la Sperimentazione, incluse le relative fasi prodromiche e di screening.</p> <p>Prima dell'arruolamento del Soggetto della Sperimentazione, pertanto, lo Sperimentatore Principale o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il consenso informato del Soggetto della Sperimentazione nella forma approvata dal Comitato Etico e conforme alle indicazioni normative vigenti: (i) a partecipare alla Sperimentazione; (ii) alla comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (iii) al trattamento dei dati personali; e (iv) al trasferimento della documentazione contenente i dati personali del Soggetto della Sperimentazione, inclusi i dati sensibili sulla salute, alla /CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle società che collaborano a livello nazionale ed internazionale all'esecuzione di specifiche attività relative alla Sperimentazione (per es. il Laboratorio Centralizzato), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi Privacy.</p> <p>Il Promotore/Partner di Sviluppo/CRO potrà trasmettere i dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore/Partner di Sviluppo/CRO adotterà tutte le misure necessarie al fine di garantire un adeguato livello di tutela della privacy.</p>	<p>in carrying out the Trial and in the execution of this Agreement respect the Privacy Laws and the instructions of the Sponsor regarding the protection of personal data, including aspects relating to security and data confidentiality.</p> <p>The Hospital will allow the CRO and/or the Sponsor/Development Partner (through the Monitor in charge) to have access to clinical data (including medical records) and to any other information that may be relevant for the Trial, respecting the measures of security and confidentiality of data.</p> <p>The Hospital and the Principal Investigator undertake to inform each Trial Subject in a clear and complete manner about the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of processing personal data. This information must be provided before the Trial begins, including the related prodromal and screening phases.</p> <p>Therefore, before enrolling the Trial Subject, the Principal Investigator or his authorized delegate must obtain in writing the informed consent of the Trial Subject in the form approved by the Ethical Committee and in compliance with the current regulations: (i) to participate in the trial; (ii) the communication of the related confidential information; (iii) the processing of personal data; and (iv) the transfer of documentation containing the Trial Subject's personal data, including sensitive health data, to the CRO and/or the Sponsor (or group companies), to companies that collaborate nationally and internationally for the execution of specific activities related to the experimentation (for example the Centralized Laboratory), to the competent authorities and/or to other institutions, even outside the European Union, in accordance with the Privacy Laws.</p> <p>The Sponsor/Development Partner/CRO may transmit the data to other affiliates of the group and to third parties operating on its behalf, even abroad, in countries outside the European Union that do not offer the same level of privacy protection guaranteed in Europe.</p> <p>In this case the Sponsor/Development Partner/CRO will take all necessary measures to ensure an adequate level of privacy protection.</p> <p>The obligations and provisions of this article will continue to be</p>
---	--

Le obbligazioni e le previsioni del presente articolo continueranno ad essere valide ed efficaci anche successivamente al termine del presente Contratto e/o dei suoi effetti, indipendentemente dalla causa per cui sia intervenuto.

Art. 12 – Modifiche

Il presente Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti.

Il Contratto può essere modificato solo con il consenso di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di atto integrativo al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione.

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

Art. 13 –Disciplina anti corruzione

L'Ente e il Promotore/Partner di Sviluppo/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

Il Promotore/Partner di Sviluppo dichiara di aver adottato attività 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, i principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche ed integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche ed amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale ed il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore/Partner di Sviluppo.

Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 Novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la Prevenzione della Corruzione e Trasparenza (P.T.P.C.T.), aggiornamento 2017-2019 con provvedimento n.191 del 31/01/2017. L'Ente si impegna a non effettuare pagamenti diretti od indiretti di denaro od altre utilità (cumulativamente "Pagamenti") ad alcun Funzionario Pubblico (come in appresso definito), e a non ricevere Pagamenti da alcun Funzionario Pubblico, ove tali Pagamenti siano finalizzati ad influenzarne le decisioni o l'attività con riferimento all'oggetto del presente accordo od ogni

valid and effective even after the end of this Agreement and/or its effects, regardless of the reason for which it intervened.

Article 12 - Amendments

This Agreement constitutes the entire agreement between the Parties.

The Agreement can only be amended with the consent of both Parties. Any changes will be the subject of an addendum to this Agreement and will run from the date of their subscription.

The Parties mutually acknowledge that the present Agreement has been negotiated in its entirety and that therefore the provisions set forth in Arts. 1341 and 1342 c.c. do not apply.

Article 13 – Anti-Bribery

The Hospital and the Sponsor/Development Partner/CRO undertake to comply with the anti-corruption legislation applicable in Italy.

The Sponsor/Development Partner declares that it has adopted supervisory and control activities for the purposes of compliance with and implementation of the provisions of Legislative Decree N0. 231 of June 8, 2001, as well as, as applicable and not in contrast with the legislation in force in Italy, the principles of the Foreign Corrupt Practices Act of the United States, and their subsequent amendments and additions. The Hospital and its clinical and administrative structures, undertake to cooperate in good faith, within the limits of the provisions of the Italian legislation referred to above, with the staff and management of the Sponsor in order to facilitate the full and correct implementation of the obligations that derive from this and the implementation of the operating procedures developed for this purpose by the Sponsor/Development Partner.

Pursuant to and for the purposes of Law no. 190 of November 6, 2012 ("Anti-corruption Law") and its subsequent amendments, the Hospital declares to have adopted the Three-year Plan for the Prevention of Corruption and Transparency (PTPCT), update 2017-2019 with provision No. 191 of 01/31/2017. The Hospital undertakes not to make direct or indirect payments of money or other benefits (cumulatively "Payments") to any Public Officials (as defined below), and not to receive Payments from any Public

altro aspetto dell'attività del Promotore/Partner di Sviluppo.

Per "Funzionario Pubblico" si intende qualsiasi persona ricompresa nella definizione di "pubblico ufficiale" di cui all'art. 357 del Codice Penale, incluse, a titolo esemplificativo e non limitativo, (i) persone che agiscano quali funzionari, impiegati o dipendenti a qualsivoglia titolo di un Governo o di un'organizzazione pubblica internazionale, o (ii) rappresentanti o funzionari di partiti politici o candidati ad incarichi politici od amministrativi pubblici. L'Ente s'impegna ad informare immediatamente il Promotore/Partner di Sviluppo circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza ed a rendere disponibile il Promotore/Partner di Sviluppo od ai suoi incaricati tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

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 c.c., risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 14 – Trasferimento diritti

Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, l'Ente non può cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso del Promotore/Partner di Sviluppo/CRO.

L'Ente acconsente a che il Promotore/Partner di Sviluppo/CRO possa cedere e/o trasferire i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente od indirettamente dalla firma del presente Contratto ad un suo successore o ad una società collegata, a condizione che il cessionario accetti tutte le condizioni e i termini del presente Contratto.

Art. 15 - Oneri fiscali

Il presente Contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art.2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26 Ottobre 1972 n. 642 e s.m.i., e verrà assoggetta a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26 Aprile 1986 n. 131.

Le spese di bollo sono a carico della CRO, mentre quelle di registrazione sono a carico della Parte richiedente.

Il presente Contratto viene redatto in n. 3 (tre) copie di cui 2 (due) originali in bollo.

Officials, where such Payments are finalized to influence its decisions or activities with reference to the subject matter of this Agreement or any other aspect of the activity of the Sponsor/Development Partner.

"Public Official" means any person included in the definition of "public official" as per Art. 357 of the Penal Code, including, but not limited to, (i) persons acting as officers, clerks or employees of any Government or international public organization, or (ii) representatives or officials of political parties or candidates for political or administrative public offices. The Hospital undertakes to immediately inform the Sponsor/Development Partner about any violation of this article of which it becomes aware and to make available the Sponsor/Development Partner or his representatives all the information and documentation for any appropriate verification.

The violation of the provisions of this article constitutes a serious breach of this Contract pursuant to and for the purposes of art. 1456 of the Civil Code, the relationship of trust between the Parties is compromised.

Article 14 – Transfer of right

This Agreement is of a fiduciary nature and, therefore, the Hospital cannot transfer or transfer it to third parties without the prior consent of the Sponsor/Development Partner/CRO.

The Hospital agrees that the Sponsor/Development Partner/CRO may transfer and/or transfer the rights and obligations received to him directly or indirectly from the signature of this Agreement to his successor or to an associate company, provided that the transferee accepts all the conditions and terms of this Agreement.

Art. 15 - Tax charges

This Agreement is drawn up in legal paper pursuant to Article 2 of the Tariff (Part I) of stamp duty as set forth by Ministerial Decree No. 642 of October 26, 1972 and subsequent amendments, and will be subject to registration only in case of use pursuant to Art. 5, second paragraph, T.U. of the provisions concerning the registration tax, approved with Decree of the President of the Republic No. 131 of April 26, 1986.

The stamp duty is charged to the CRO, while the registration fees are charged to the requesting Party.

This Agreement is drawn up in n. 3 (three) copies of which 2

Art. 16 - Foro competente

Il presente Contratto è stato redatto in lingua italiana e inglese. In caso di conflitti linguistici del presente Contratto, prevarrà la lingua italiana.

Il presente Contratto è disciplinato dalla legge italiana.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o esecuzione del presente Contratto è competente in via esclusiva il Foro di Cagliari.

Per L'Ente Azienda Ospedaliera G. Brotzu

Il Direttore Generale facente funzioni o suo delegato

Dott. Vinicio Atzeni

Data _____

Firma _____

Lo Sperimentatore Principale (presa visione e accettazione)

Dott.ssa Manuela Pintor

Data _____

Firma _____

Per la CRO

Dott.ssa Manuela Muliello

Data _____

Firma _____

(two) stamped originals.

Art. 16 - Jurisdiction

This Agreement has been drawn up in Italian and English. In case of linguistic conflicts the Italian language will prevail.

This Agreement is governed by Italian law.

For any eventual dispute related to the interpretation and or execution of this Agreement, the Court of Cagliari has exclusive jurisdiction.

On behalf of Hospital Azienda Ospedaliera G. Brotzu

The acting General Director or his delegate

Dr Vinicio Atzeni

Date _____

Signature _____

The Principal Investigator (for acceptance and acknowledgement)

Dr. Manuela Pintor

Date _____

Signature _____

for the CRO

Dr. Manuela Muliello

Date _____

Signature _____

ALLEGATO A / ATTACHMENT A
 Prospetto di accordo finanziario / Statement of financial agreement

Trial Procedure / Procedura della Sperimentazione	Unit Cost / Costo unitario	Part B / Parte B				Part A resumed / Parte A (ripresa)							Unscheduled Visit / Visita non programm ata ^{3,4}	TOTAL / TOTALE		
		Week 28 / Settimana 28	Week 29 / Settimana 29 (telephone contact) / (contatto telefonico)	Week 30 / Settimana 30	Week 31 / Settimana 31 (telephone contact) / (contatto telefonico)	Week 32 / Settimana 32	Week 33 / Settimana 33 (telephone contact) / (contatto telefonico)	Week 34 / Settimana 34	Week 41 / Settimana 41	Week 47 / Settimana 47 (telephone contact) / (contatto telefonico)	Week 54/ET / Settimana 54/ET	Week 55 / Settimana 55			Week 56 / Settimana 56 (telephone contact) / (contatto telefonico) ²	
Procedure Costs / Costi della procedura:																
Telephone Contact / Contatto telefonico	€ 21,00	1			1									1	INVOICE / FATTURA ⁵	€ 210,00
Informed consent / Consenso/Assenso informato	€ 81,00															€ 81,00
Eligibility criteria / Criteri di idoneità	€ 42,00															€ 42,00
Medical history and psychiatric history / Anamnesi medica e psichiatrica	€ 48,00															€ 0,00
Demographics / Dati demografici	€ 26,00															€ 0,00
Physical and Neurological examination (including vital signs/weight/height) / Esame obiettivo e neurologico (inclusi parametri vitali/peso/altezza)	€ 134,00	1		1										1	INVOICE / FATTURA ⁵	€ 402,00
Vital signs and weight (performed outside Physical examination) / Parametri vitali e peso (rilevati al di fuori dell'esame)	€ 23,00				1						1			1	INVOICE / FATTURA ⁵	€ 161,00

Tic-free Interval / Intervallo di tempo libero da tic	€ 47,00	1								1	1	1							€ 376,00
CY-BOCS / CY-BOCS	€109,00	1								1	1	1							€ 545,00
C&A-GTS-QOL / C&A-GTS-QOL	€ 16,00	1								1	1	1							€ 80,00
Randomization / Randomizzazione	€ 25,00	1																	€ 25,00
Distribute/collect/review Trial Subject diary / Consegna/ritiro/revisi one del diario del soggetto della Sperimentazione	€ 31,00	1	1							1	1	1							€ 372,00
Adverse Events Assessment / Valutazione degli eventi avversi	€ 18,00	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	€ 396,00
Review Concomitant Medications / Verifica farmaci concomitanti	€ 15,00	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	€ 330,00
Total Procedure Fees / Totale importi per procedure:	€ 777,00		€ 54,00	€ 399,00	€ 54,00	€ 87,00	€ 54,00	€ 546,00	€ 411,00	€ 54,00	€ 752,00	€ 520,00	€ 54,00	€ 33,00	€ 6.200,00				
Non-Procedure Costs / Costi non correlati a procedure:																			
Study Coordinator/Nurse Fee / Tariffa del coordinatore dello studio/infermiere8	€ 82,00	1	0.25	1	0.25	1	0.25	1	0.25	1	0.25	1	0.25	1	0.25	1	0.25	1	€ 1.312,00
Principal Investigator Fee (without Exam Costs) / Tariffa dello sperimentatore principale (esclusi i costi degli esami)8	€146,00	1		1		1		1		1		1		1		2		1	€ 1,971,00
Pharmacy Fee (Study Drug dosing, dispensing (IRT), collection and accountability) / Tariffa della farmacia (dosaggio del farmaco sperimentale, distribuzione (IRT), ritiro e contabilità)	€ 21,00	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	€ 483,00
																			INVOICE / FATTURAS

Total Non-Procedure Fees / Totale importi non correlati a procedure:	€ 249,00	€ 41,50	€ 249,00	€ 41,50	€ 249,00	€ 41,50	€ 249,00	€ 41,50	€ 249,00	€ 41,50	€ 249,00	€ 41,50	€ 228,00	€ 3.766,00
Total Procedure and Non-Procedure Fees / Totale importi correlati e non correlati a procedure:	€ 1.026,00	€ 95,50	€ 648,00	€ 95,50	€ 336,00	€ 95,50	€ 795,00	€ 95,50	€ 660,00	€ 95,50	€ 1.229,00	€ 95,50	€ 261,00	€ 9.966,00
Overhead / Spese generali:	15%	€ 153,90	€ 14,33	€ 97,20	€ 50,40	€ 14,33	€ 119,25	€ 14,33	€ 99,00	€ 14,33	€ 184,35	€ 14,33	€ 39,15	€ 1.494,90
Total Per Visit Costs/ Costi totali per visita:	€ 1.179,90	€ 109,83	€ 745,20	€ 109,83	€ 386,40	€ 109,83	€ 914,25	€ 109,83	€ 759,00	€ 109,83	€ 1.413,35	€ 109,83	€ 300,15	€ 11.460,90

X - For Trial Subjects rolling over from study TV50717-CNS-30060, these data will be obtained from the weeks 8 or 9 visit of the parent study. / Se i soggetti provengono dallo studio TV50717-CNS-30060, questi dati ricavati saranno dalla visita della Settimana 8 o 9 dello studio principale.

Additional Treatment Related Costs (inclusive of applicable overhead) / Ulteriori costi correlati al trattamento (comprensivi delle spese generali pertinenti)³	
Unscheduled Visit / Visita non programmata ⁴	INVOICE / FATTURA
Screen Failure / Mancato superamento dello screening ⁸	INVOICE / FATTURA

1	At the discretion of Principal Investigator, the Screening Visit may be divided into two (2) separate clinic visits, as outlined in the Protocol; however, payment will be made to Payee in one single payment inclusive of all Screening Visit procedures. / A discrezione dello sperimentatore principale, la Visita di screening può essere suddivisa in due (2) visite presso il centro separate, come dettagliato nel protocollo; tuttavia, il pagamento verrà corrisposto al Beneficiario in una soluzione unica comprensiva di tutte le procedure relative alla Visita di screening.
2	This visit is a telephone contact for safety evaluation. / Si tratta di un contatto telefonico finalizzato a una valutazione di sicurezza
3	This cost is not included in the total cost per Trial Subject and, if applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Trial site. / Questo costo non è compreso nel costo totale per il Soggetto della Sperimentazione e, ove pertinente, sarà rimborsato dopo la compilazione della CRF a cura del Centro di sperimentazione.
4	To be paid based on actual procedures performed, plus applicable Non-Procedure Costs, Trial Subject Travel and Meal Reimbursement and overhead, upon INC Research receipt of invoice. / Da pagarsi in base alle procedure effettivamente eseguite, più i Costi non correlati alle procedure pertinenti, il Rimborso delle spese sostenute per viaggio e pasti dal Soggetto della Sperimentazione e le spese generali, ad avvenuta ricezione della fattura presso INC Research.
5	Assessment to be completed at Investigator's discretion. / Valutazione da eseguirsi a discrezione dello Sperimentatore.
6	For females who are postmenarchal or ≥ 12 years of age, a urine test will be administered on day 1 and weeks 4, 8, 15, 28, and 34. A serum test will be administered at screening and week 54, and if clinically indicated. / Per i soggetti di sesso femminile che hanno già avuto il menarca o di età ≥ 12 anni, verrà eseguito un test sulle urine il Giorno 1 e alle Settimane 4, 8, 15, 28 e 34. Allo screening e alla Settimana 54, e se indicato da un punto di vista clinico, verrà eseguito un test sul siero.
7	Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers. / Il costo comprende, a titolo non esaustivo, quanto segue: tempo trascorso dal personale con il soggetto della sperimentazione durante le procedure, segnalazione di AE/SAE, compilazione della CRF/eCRF, partecipazione alle riunioni, verifiche, visite di monitoraggio, assegnazione dei numeri ai soggetti e dei numeri di randomizzazione.
	"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by INC Research under terms in Attachment B (Payment Terms). Payments will be prorated based on number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. All costs above include applicable overhead (operating costs). / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate da INC Research conformemente ai termini riportati nell'Allegato B (Termini di pagamento). I pagamenti saranno ripartiti in base al numero di visite effettuate; i pagamenti delle visite saranno basati sulle CRF compilate. Tutti i costi di cui sopra comprendono le spese generali pertinenti (costi operativi).

Attachment B
PAYMENT TERMS

A-1. General Terms. Payee (hereinafter defined) will be compensated as outlined on Attachment A (Financial Arrangements Worksheet) for Trial Subjects properly enrolled in the Trial. This amount constitutes the full compensation for the work to be completed by the Hospital and Principal Investigator, including all work and care specified in the Protocol for the Trial, along with all overhead and administrative services. No compensation will be available for Trial Subjects enrolled in the Trial in violation of the Protocol.

A-2. Payment Terms. Payments for each Trial Subject will be made on a quarterly basis and based on CRF data entered by Principal Investigator or personnel delegated by him, supporting enrolled Trial Subject visitation. Monitoring will occur based on site enrollment and completion of data entry. Payee must submit any final invoices within ninety (90) calendar days after the site close-out visit. Payee will have sixty (60) calendar days after the date of the site close-out visit to dispute any payment discrepancies or missing payments.

A-3. Costs not related to procedures. Payee will be paid for additional costs not related to procedures as set forth in Attachment A (Financial Arrangements Worksheet). The Development Partner/CRO will also reimburse to the Hospital all additional costs arising from medical/diagnostic activities not foreseen in the Protocol or in the following amendments and not already covered from the amounts mentioned above, if such activities will be necessary due to an alteration in the clinical status of a Trial Subject participating in the Trial, caused by the Trial itself. The reimbursement will be done only if such activities and costs will be promptly communicated, justified and documented in writing to the Development Partner, keeping the patient anonymity.

A-4. To request payment for such costs, Payee will remit an itemized invoice to Development Partner/CRO or its designee. Any non-procedural pass-through expenses will be invoiced, up to the maximum amounts shown in Attachment A (Financial Arrangements Worksheet).

A-5. Final Payment. At the conclusion of the Trial, all CRFs and Trial-related documents will be promptly made available for Development Partner review. The Final Payment will be paid once: all CRFs have been completed and received; data queries have been satisfied; all Trial Drug is returned; and all close out issues are resolved and procedures completed, including final IEC notification.

All queries must be resolved within five (5) business days of receipt by Hospital and/or Principal Investigator any time during the Trial.

Development Partner or its designee will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining

ALLEGATO B
TERMINI DI PAGAMENTO

A-1. Termini generali: Il Beneficiario (definito di seguito) sarà compensato nel modo delineato nell'Allegato A (Prospetto di accordo finanziario) per i Soggetti della Sperimentazione arruolati nella Sperimentazione. Tale importo costituisce un compenso completo per il lavoro che deve essere svolto dall'Ente e dallo Sperimentatore Principale, incluso tutto il lavoro e l'attenzione specificati nel Protocollo in riferimento alla Sperimentazione, insieme a tutti i servizi amministrativi e alle spese generali. Non è previsto alcun compenso per i Soggetti della Sperimentazione arruolati nella Sperimentazione in violazione del Protocollo.

A-2. Termini di pagamento. I pagamenti per ogni Soggetto della Sperimentazione saranno effettuati trimestralmente e basati sui dati CRF immessi dallo Sperimentatore principale o da personale da lui delegato che conducono le visite dei Soggetti della Sperimentazione arruolati. Il monitoraggio sarà eseguito sulla base dell'arruolamento del centro e del completamento dell'inserimento dei dati. Il Beneficiario deve presentare tutte le fatture finali entro (90) novanta giorni solari dalla visita di chiusura del centro. Il Beneficiario disporrà di sessanta (60) giorni solari dopo la data della visita di chiusura del centro per contestare eventuali discrepanze di pagamento o pagamenti mancanti.

A-3 Costi non correlati a procedure Il Beneficiario sarà rimborsato per costi aggiuntivi non correlati a procedure, come stabilito dall'Allegato A (Prospetto di accordo finanziario). Il Partner di Sviluppo/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del Soggetto della Sperimentazione causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Partner di Sviluppo, fermo restando l'anonimato del soggetto della Sperimentazione.

A-4 Per richiedere il pagamento di tali costi, il Beneficiario emetterà una fattura dettagliata a Partner di Sviluppo/CRO o al suo incaricato, Tutte le spese di rimborso non procedurali saranno fatturate, fino all'importo massimo indicato nell'Allegato A (Prospetto di accordo finanziario).

A-5 Pagamento finale. Al termine della Sperimentazione, tutte le CRF e i documenti collegati alla Sperimentazione saranno tempestivamente resi disponibili al Partner di Sviluppo perché li possa esaminare. Il Pagamento finale sarà versato dopo che tutte le CRF saranno state compilate e ricevute; le richieste sui dati saranno state soddisfatte; tutto il Farmaco della Sperimentazione sarà restituito, tutti i problemi di chiusura saranno risolti e le procedure saranno completate, inclusa la notifica finale al CEI. Tutte le richieste di chiarimento devono essere soddisfatte entro cinque (5) giorni lavorativi dalla loro ricezione da parte dell'Ente e/o dello Sperimentatore Principale in qualsiasi momento durante la Sperimentazione. Partner di Sviluppo/CRO o il suo incaricato eseguiranno il

unpaid, if any.

Once the payments have been done, if it will emerge that the visits performed to an enrolled Trial Subject have not been conducted, by the Principal Investigator or his designees, in line with applicable laws and regulations, as well as with the Protocol, the Hospital shall reimburse the payments received from the Development Partner for those visits considered as not in line with applicable laws and Protocol.

A-6. Taxes.

(1) Payments shown in Attachment A (Financial Arrangements Worksheet) do not include value added tax ("VAT"). If the Payee is VAT registered, and if VAT is required under the Applicable Law, VAT should be added and shown on the invoice by the Payee at the applicable VAT rate, along with Payee's VAT registration number.

(2) Payee acknowledges and agrees that it is solely responsible for the payment of any and all contributions and taxes imposed by any applicable authority with respect to or measured by compensation paid to Payee under this Agreement. INC Research or Development Partner will not be responsible for the withholding or payment of any such required contributions or taxes. Payee accepts full responsibility for reporting all payments received, under this Agreement, to the relevant taxation authorities as required by Applicable Law.

A-7. Screen Failures.

A Screen Failure is a consented Trial Subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Trial. All the screening visits, up to a maximum of four, where a screening failure has occurred, will be reimbursed. The Parties agreed that once 4 screening failures have been exceeded by the Hospital, regardless of enrollment, the Principal Investigator must receive a formal written authorization from the Sponsor/ CRO / Development Partner to carry out further screening visits. In case that, after the formal written authorization mentioned above, new screening failures would occur, these will be totally borne by the Sponsor, as specified in Attachment A.

A-8. Necessary Procedures. Payee will be reimbursed for valid necessary visits and procedures not covered under Attachment A (Financial Arrangements Worksheet). Payment for any necessary procedure due to patient safety will be reimbursed at the agreed upon unit cost in Attachment A (Financial Arrangements Worksheet), if available, or if there is no such unit cost in Attachment A (Financial Arrangements Worksheet), Payee will be compensated as indicated in the Regulation for Clinical trials of the Azienda Ospedaliera Brotzu.

All the costs of the services necessary for the realization of the Trial foreseen by the Protocol will be totally borne by the Development Partner according to the Regulation in force on the basis of the amount accrued and reported in the reference period presented by the Development Partner / CRO.

The Development Partner / CRO will therefore reimburse the

riepilogo finale di tutti i pagamenti eseguiti a fronte dell'importo totale dovuto, e pagheranno immediatamente all'Ente le eventuali somme non saldate.

Una volta effettuati i pagamenti, se dovesse emergere la possibilità che le visite effettuate per un qualsiasi Soggetto della Sperimentazione arruolato, non siano state condotte in conformità con le normative vigenti e con il Protocollo da parte dello Sperimentatore o da persona da lui delegata, l'Ente sarà tenuto a rimborsare i pagamenti effettuati da o per conto del Partner di Sviluppo relativi alle visite ritenute non conformi alle Normative e al Protocollo di studio.

A-6 Imposte.

(1) I pagamenti riportati nell'Allegato A (prospetto di accordo finanziario) non sono comprensivi dell'imposta sul valore aggiunto ("IVA"). Qualora il Beneficiario disponga di partita IVA e l'IVA sia richiesta dalla Legge vigente, tale corrispettivo dovrà essere aggiunto e riportato sulla fattura dal Beneficiario al tasso applicabile, unitamente al numero di partita IVA del Beneficiario.

(2) Il Beneficiario riconosce e accetta di essere il solo responsabile del pagamento di ogni contributo e imposta dovuti a qualsiasi autorità competente per quanto riguarda o in base ai compensi pagati al Beneficiario ai sensi del presente Contratto. INC Research o il Partner di Sviluppo non sarà responsabile del mancato versamento di tali contributi o imposte. Il Beneficiario si assume la piena responsabilità di notificare tutti i pagamenti ricevuti, ai sensi del presente Contratto, alle autorità fiscali competenti, ai sensi della Legge vigente.

A-7. Mancato superamento dello screening.

Un Mancato superamento dello screening è un Soggetto della Sperimentazione accettato che non soddisfa i criteri della visita di screening e, pertanto, non è idoneo per essere arruolato nella Sperimentazione. Tutte le visite di screening fino ad un massimo di quattro, in cui si è verificato il fallimento allo screening (screening failure) saranno rimborsate. Le Parti concordano che al superamento del numero del quarto screening failure presso l'Ente, indipendentemente dall'arruolamento, lo Sperimentatore Principale dovrà ricevere autorizzazione formale scritta dal Promotore/CRO/Partner di Sviluppo all'effettuazione di ulteriori visite di screening. Nel caso, successivamente all'autorizzazione formale scritta di cui sopra, si verificassero nuovi fallimenti allo screening failure questi saranno a totale carico del Promotore, come specificato nell'Allegato A.

A-8 Procedure necessarie. Il Beneficiario sarà rimborsato delle visite e delle procedure necessarie valide non contemplate dall'Allegato A (prospetto di accordo finanziario). Il pagamento di eventuali procedure necessarie dovute alla sicurezza del paziente sarà rimborsato al costo unitario concordato nell'Allegato A (prospetto di accordo finanziario), se disponibile; in caso l'Allegato A non riporti tale costo unitario, il Beneficiario sarà rimborsato dei costi effettivi sostenuti, come previsto dal Regolamento per la Ricerca e Sperimentazione clinica nell'Azienda Ospedaliera Brotzu. Tutti i costi delle prestazioni necessarie alla realizzazione della Sperimentazione previste dal Protocollo saranno a totale carico del Partner di Sviluppo secondo il Regolamento vigente sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentato dal Partner di Sviluppo/CRO.

Il Partner di Sviluppo/CRO provvederà, dunque, a rimborsare

Hospital for all additional costs resulting from medical / diagnostic activities not provided for in the Protocol or subsequent amendments thereto, and not already covered by the amounts indicated above in Attachment A, if such activities they become indispensable as a result of an alteration of the clinical status of the Trial Subject caused by the Trial itself. Reimbursement will be made only on condition that these activities and related costs are promptly communicated, justified and documented in writing to the Development Partner, without prejudice to the anonymity of the Trial Subject.

A-9. Payee. The payments will be made to the following Payee by bank transfers and address:

Payee Name / Nome del Beneficiario: AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU
Payee Address / Indirizzo del Beneficiario: PIAZZALE RICCHI, 1 – 09121 CAGLIARI, ITALY
Payee Tax Identification / Codice fiscale del Beneficiario e Partita IVA: 02315520920
Payee Bank Account Details / Coordinate bancarie del Beneficiario:
Bank Name / Nome della banca: BANCO DI SARDEGNA SPA – AGENZIA 11
Bank Address / Indirizzo della banca: VIALE BONARIA - CAGLIARI
Bank Account / Numero del conto bancario: 000070188763
IBAN Number / IBAN: IT46C010150480000070188763
SWIFT Code / Codice SWIFT: BPMOIT22XXX

Email address for remittance information / Indirizzo e-mail per informazioni sul pagamento: ufficio.sperimentazione@aob.it
In case of changes in the Payee's bank account details, Payee is obliged to inform INC Research in writing, but no amendment to this Agreement shall be required.

The Hospital undertakes to invoice quarterly revenue as accrued during the reference period.

The supporting statement / statement prepared by the Development Partner / CRO must be sent to the following address: ufficio.sperimentazione@aob.it and in the reason for payment must be specified: the cod. Protocol and / or the title of the Trial, n. EudraCT (if applicable), the name of the PI, the causal reference of the payment (payment tranche, closure of the study, etc.), the reference period, the number and the code of the patients, the number of exams divided by type and with the relative unit cost.

A-10. Invoices and Payment Related Queries. All invoices must be issued and forwarded to the following as instructed:

Attn. Investigator Payment Department
INC Research Italia Srl
Vicolo del Caldo, 36
Saronno (VA), Italy
VAT/P.IVA 12110530156

Re/ Oggetto: Project Code / Codice del progetto 1009347
E-mail: SM_InvestigatorPayments@INCRResearch.com

All payment related queries may be directed to:

SM_InvestigatorPayments@INCRResearch.com

Each invoice must contain: (1) Development Partner's name, (2) Protocol number, (3) project code, (4) Principal Investigator's name, (5) a summary of the reimbursement to be made in compliance with the Attachment A (Financial Arrangements Worksheet), and (6) if the Payee is VAT registered, the VAT registration number or if VAT reverse charge mechanism applies, the note "VAT reverse charge applicable".

all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dagli importi sopra indicati nell'Allegato A, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del Soggetto della Sperimentazione causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato, solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Partner di Sviluppo, fermo restando l'anonimato del Soggetto della Sperimentazione.

A-9 Beneficiario del pagamento. I pagamenti saranno effettuati al seguente Beneficiario, mediante bonifico bancario, e al seguente indirizzo:

In caso di modifiche alle coordinate bancarie del Beneficiario, quest'ultimo è tenuto a informare per iscritto INC Research, ma non saranno necessari emendamenti al presente Contratto. L'Ente si impegna a fatturare con cadenza trimestrale quanto maturato nel periodo di riferimento.

Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Partner di Sviluppo/CRO dovrà essere inviato al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it e nella causale di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo e/o il titolo della Sperimentazione, il n. EudraCT (se applicabile), il nome del P.I., la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura dello studio, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.

A-10 Fatture e Domande Relative al Pagamento.

Tutte le fatture devono essere emesse e inviate al seguente indirizzo, come indicato:

Tutte le domande relative ai pagamenti possono essere indirizzate a:

SM_InvestigatorPayments@INCRResearch.com

Ogni fattura deve contenere: (1) Nome di Partner di Sviluppo, (2) numero di Protocollo, (3) codice del progetto, (4) nome dello Sperimentatore principale, (5) un riepilogo del rimborso da effettuare in conformità all'Allegato A (prospetto di accordo finanziario) e (6) in caso il Beneficiario disponga di partita IVA, il numero di partita IVA o, in caso di applicazione del meccanismo di inversione contabile dell'IVA, la nota "Inversione contabile dell'IVA applicabile".

The payments made for the services performed by the Hospital (i) represent the correct market value of said services, (ii) were negotiated on normal commercial terms and (iii) were not defined on the basis of the volume or value of prescriptions or however in reference to such prescriptions or other economic activities that are generated between the parties. In relation to the activities carried out or expenses incurred, to which payment the Development Partner / CRO is held, neither the Hospital nor the Principal Investigator will request other reimbursements or fees from other subjects.

Payee will not receive any payments for pass through expenses whereby Payee has failed to produce actual copy invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation.

The amount foreseen to be paid to the Ethics Committee is not included in the amount per patient and shall be paid separately by the Development Partner/Sponsor or its designee directly to the competent Ethics Committee.

I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, (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 od altre attività economiche che si generino fra le parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute, al cui pagamento il Partner di Sviluppo/CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore Principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Il Beneficiario non riceverà pagamenti per rimborsi per i quali il Beneficiario non sia stato in grado di produrre copie di fatture reali o altra documentazione in grado di dimostrare chiaramente che le spese erano reali, ragionevoli e verificabili, per l'importo presentato nella richiesta di indennizzo.

Il compenso dovuto al Comitato Etico non è incluso nel contributo per soggetto e dovrà essere corrisposto separatamente dal Partner di Sviluppo/Promotore o da un suo delegato direttamente al Comitato Etico competente.

