



## DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 317 DG del -7 AGO 2020

### OGGETTO

**APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON PPD GLOBAL LTD. (UK) PER CONTO DI ARRAY BIOPHARMA INC. (USA) PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI CUI AL PROTOCOLLO DI STUDIO N. ARRAY-818-202 APPROVATA DAL COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA DEL 13 MARZO 2020 – PROTOCOLLO INT N. 14/20**

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

Il dirigente della struttura semplice  
Trasferimento Tecnologico (TTO)  
(f.to dott. Antonio Cannarozzo)

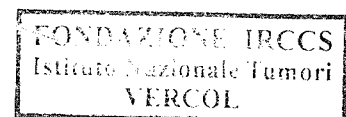
In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

- si provvede alle registrazioni contabili.
- il provvedimento non comporta registrazioni contabili, né impegni finanziari futuri.

Il direttore della struttura complessa  
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione  
Firmato (dott.ssa Elena Teresa Tropiano)

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL		
Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	dott. Andrea Frignani	dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 73 pagine di cui 68 pagine di allegati parte integrante  
atti n. 1.06.05 -319/2020  
/sc



s.c. Affari Generali e Legali  
Il Direttore



## IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del Responsabile del procedimento della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) che, a seguito di istruttoria, attesta:

**visto** il D. Lgs. n. 211/2003 in tema di “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;

**atteso** che PPD Global Ltd. e le sue affiliate, con sede legale in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK, per conto di Array Biopharma Inc., con sede in 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA, (Promotore), intende condurre una sperimentazione clinica dal titolo: “PHAROS: Studio di fase 2, in aperto su Encorafenib + Binimetinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione BRAF V600E”, protocollo di studio n. ARRAY-818-202, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Marina Chiara Garassino, Dirigente della s.s. Oncologia Medica Toraco-polmonare della Fondazione, in collaborazione con la s.c. Cardiologia, con la s.c. Medicina di Laboratorio (Analisi Chimico-Cliniche), con la s.c. Radiologia Diagnostica ed interventistica, con il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1, con la s.c. Medicina Nucleare, con la s.c. Anatomia Patologica 2, con la s.c. Farmacia, con la s.c. Endoscopia Diagnostica e Chirurgia endoscopica, con la s.c. Chirurgia Generale Indirizzo Oncologico 4 (Melanomi e Sarcomi), con la s.s. Clinical Trials Center e con il Servizio di Oncologia oculare della Fondazione;

**preso atto** che, nella seduta del 13 marzo 2020, il Comitato Etico della Fondazione ha rilasciato parere favorevole, attribuendo il numero INT 14/20 alla sperimentazione clinica di cui al protocollo di sperimentazione clinica redatto in pieno accordo alle normative europee di “Good Clinical Practice” (recepte dal Decreto Ministero Sanità 15 luglio 1997), depositato in atti al relativo fascicolo;

### visti

- la documentazione necessaria alla formalizzazione dell’accordo contrattuale, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 21 luglio 2020 e depositata in atti al relativo fascicolo;
- il certificato di assicurazione relativo alla polizza assicurativa n. 891569, con la Compagnia AIG Europe S.A. – Rappresentanza Generale per l’Italia, per responsabilità civile verso terzi, a copertura dei rischi per danni (compresi quelli gravi e gravissimi) che dovessero direttamente derivare ai pazienti coinvolti nell’ambito della sperimentazione clinica di cui trattasi;

**preso atto** del piano di spesa, predisposto dalla dott.ssa Marina Chiara Garassino e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 11 febbraio 2020, nonché delle clausole economiche contenute nel contratto di cui trattasi che prevedono:

- il pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta), da destinare alla s.s. Oncologia Medica Toraco-polmonare della Fondazione:



- € 4.480,98, per ogni paziente eleggibile, completato e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo;
- € 472,65, per ogni Screen Failure, oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e di laboratorio effettivamente eseguite;
- € 50,00, per le attività dell'infermiere di ricerca;
- € 100,00/anno, per le attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno;
- € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività relativa alla fase di start-up;
- € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di conservazione dei materiali necessari alla sperimentazione (Trial Master files, CRFs ecc);
- l'ulteriore pagamento dei seguenti importi (oltre I.V.A. se ed in quanto dovuta) relativi alle attività di gestione dello studio, da destinare alla s.s. Clinical Trials Center:
  - € 250,00, quale compenso forfettario per l'attività di attivazione dello studio (prestudy e attività complementari);
  - € 250,00, quale compenso forfettario per l'attività di chiusura studio (Riconciliazione dati);
  - € 70,00, per l'attività di "Study Coordinator" ad ogni visita;
  - € 30,00, per l'attività di "Data Entry" ad ogni visita;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A. se ed in quanto dovuta):
  - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di predisposizione del contratto; € 250,00, quale compenso forfettario per ogni predisposizione emendamento, se applicabile, da destinare alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO);
  - € 500,00, quale compenso forfettario per l'attività di fatturazione e gestione incassi, da destinare alla s.c. Risorse Economico Finanziarie e Libera Professione;
- la corresponsione di un importo per ogni eventuale visita non programmata al costo delle procedure indicate nel budget;
- la corresponsione di importi per i cicli addizionali dopo il ciclo 6 al costo previsto per la visita "Subsequent Cycle 7";
- l'ulteriore corresponsione dell'importo di € 500,00, oltre I.V.A., se e in quanto dovuta, per ogni degenza in caso di biopsia e/o Serious Adverse Event (SAE) e per prelievi per PK al C1 e C2;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore dei seguenti importi (oltre I.V.A., se e in quanto dovuta), da destinare alla s.c. Farmacia: € 1.000,00, per le attività di contabilità e gestione dei farmaci in caso di arruolamento fino a 10 pazienti e max n. 2 farmaci; € 250,00, quale compenso forfettario per il sistema Interactive Web Response System (IWRS); € 30,00, per ogni assegnazione manuale del farmaco; € 30,00, per ogni dispensazione di farmaco orale (cad); € 500,00 quale compenso forfettario per la gestione logistica del CREDO BOX oltre le 24h con gestione rapporti corriere da parte della s.c. Farmacia; € 200,00, quale compenso forfettario per la gestione logistica del CREDO BOX se non ritirato entro le 24h; € 100,00, per ogni eventuale avvio allo smaltimento del farmaco residuo/scaduto;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore degli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali e di laboratorio, meglio specificati nella scheda "Attività



- diagnostico-strumentali e di laboratorio”, allegata al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;
- l’effettuazione dei pagamenti su base trimestrale, a fronte di emissione di regolare fattura;
  - la previsione di arruolamento presso la Fondazione di un numero di circa 5 pazienti;
  - la fornitura gratuita, da parte del Promotore, dei prodotti oggetto della sperimentazione clinica (Encorafenib e Binimetinib), nonché la fornitura di ogni altro materiale necessario (Investigator’s file, kit di laboratorio, consensi informati, barcode scanner e CRF), nelle quantità e modalità necessarie all’esecuzione della sperimentazione clinica, per tutta la durata della medesima, la cui conclusione è prevista indicativamente entro il 31 dicembre 2022;

**considerato** che la realizzazione di attività di ricerca sanitaria e la stipulazione dei correlati atti contrattuali rientrano nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3 dello Statuto della Fondazione, approvato con Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 20 febbraio 2012;

**ritenuto** pertanto di approvare il testo di contratto di cui trattasi, precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), inoltrato sottoscritto digitalmente dal Promotore, pervenuto in data 28 luglio 2020 e reso sottoscritto in formato digitale dallo Sperimentatore Principale in pari data;

**considerato** che nulla osta alla pubblicazione del presente provvedimento in versione integrale all’Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell’art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009;

**dato atto** dell’attestazione di regolarità dell’istruttoria sia sotto il profilo tecnico che di legittimità, nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;

**richiamata** la determinazione del Direttore Generale n. 311DG del 29 settembre 2017, avente ad oggetto “Disposizioni a carattere gestionale del Direttore Generale”;

**visti** i pareri favorevoli dei Direttori Scientifico, Amministrativo e Sanitario della Fondazione resi per quanto di competenza,

## D E T E R M I N A

- 1- di approvare il contratto con PPD Global Ltd. e le sue affiliate, con sede legale in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK, per conto di Array Biopharma Inc., con sede in 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA, (Promotore), nel testo allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale, per la conduzione della sperimentazione clinica di cui al Protocollo INT n. 14/20, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Marina Chiara Garassino, Dirigente della s.s. Oncologica Medica Toraco-polmonare;
- 2- in conformità a quanto disposto con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG, di registrare gli importi derivanti dallo svolgimento della sperimentazione



clinica sul conto n. 72101011 “Proventi da attività per sperimentazione farmaci” come segue:

- il 90% degli importi relativi alle attività di arruolamento, trattamento dei pazienti, meglio specificati in premessa, sul codice identificativo interno n. Q/20/014, a disposizione della s.s. Oncologia Medica Toraco-polmonare e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno n. V/11/GEN;
  - il 90% degli importi sul codice identificativo Q/10/FAR, a disposizione della s.c. Farmacia e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
- 3- in conformità a quanto disposto con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG, di registrare gli importi derivanti dallo svolgimento della sperimentazione clinica sul conto n. 72101023 “Altri ricavi per prestazioni non sanitarie vs privati” come segue:
- il 90% degli importi relativi alle attività amministrative sul codice identificativo Q/19/TTO a disposizione della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
  - il 90% degli importi relativi alle attività contabili sul codice identificativo Q/19/REF, a disposizione della s.c. Risorse Economico Finanziarie e Libera Professione e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
  - il 90% degli importi relativi alle attività di gestione studio sul codice identificativo interno n. Q/20/014, a disposizione della s.s. Oncologia Medica Toraco-polmonare e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno n. V/11/GEN;
  - il 90% degli importi relativi alle attività di gestione studio, sul codice identificativo Q/18/CTC, a disposizione della s.s. Clinical Trials Center e il restante 10% per “Recupero spese generali”, sul codice identificativo interno V/11/GEN;
- 4- di introitare l'importo relativo a eventuali ricoveri dei pazienti, sul conto n. 71102070 “Ricavi per prestazioni di ricovero enti e privati paganti”;
- 5- di dichiarare che gli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali e di laboratorio previste dal Protocollo di sperimentazione clinica e specificati nell'allegata scheda “Attività diagnostico-strumentali e di laboratorio” verranno introitati sul conto n. 71101080 “Ricavi per prestazioni ambulatoriali da enti privati paganti”, secondo la ripartizione indicata nel tariffario per le sperimentazioni cliniche approvato con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG nel testo vigente;
- 6- di individuare lo Sperimentatore Principale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto, con particolare riferimento alla corretta tempistica della fatturazione e al relativo monitoraggio, nonché quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto della sperimentazione clinica in argomento;
- 7- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009.

**Attività diagnostico-strumentali e di laboratorio (Prot. INT 14/20):**

ECG con intervalli	€ 90,00
Ecocolordopplergrafica cardiaca	€ 130,00
ECG in triplicato con intervalli	€ 120,00
<i>da eseguire presso la s.c. Cardiologia</i>	
Ematologia	€ 17,43
Biochimica	€ 105,37
Urine Esame Chimico Fisico e Microscopico	€ 5,80
(Pt) Tempo di Protrombina (PT)	€ 6,60
(Ptt) Tempo di Tromboplastina Parziale	€ 7,25
Test di gravidanza su urine	€ 17,15
Test di gravidanza su siero	€ 32,50
Creatin chinasi isoenzima MB (CK-MB)	€ 4,86
Creatinina	€ 4,35
Mioglobina	€ 9,57
<i>da eseguire presso la s.c. Medicina di Laboratorio (Analisi Chimico-Cliniche)</i>	
TAC singolo distretto c/s mdc	€ 280,00
TAC 3 Distretti c/s mdc	€ 576,00
TAC 4 distretti s/c mdc	€ 720,00
TAC 5 distretti s/c mdc	€ 800,00
Biopsia percutanea con ecografia	€ 400,00
Biopsia percutanea con TAC	€ 600,00
RMN singolo distretto	€ 450,00
RMN del cervello e del tronco encefalico, s/c mdc	€ 400,00
CD anonimi	€ 120,00
<i>da eseguire presso la s.c. Radiologia diagnostica ed interventistica</i>	
Prep.e Invio di Sangue a Lab di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica (9050)	€ 20,00
Separazione Plasma/Siero e Invio e Lab per Biomarker/ctc/anticorpi/farmacodinamica (9052)	€ 30,00
Separazione Plasma/Siero, preparazione Aliquote per Farmacocinetica (9056)	€ 25,00
Preparazione e Invio a Lab Centralizzati di Tessuto Tumorale (9057)	€ 20,00
Separazione Plasma/Siero, preparazione Aliquote e invio a Lab. Centr. di campioni per DNA circolante (9053)	€ 30,00
Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a Lab. Centr. di campioni per biochimica+coagulazione+urostick (9051)	€ 30,00
Separazione linfociti per ogni timepoint (9054)	€ 50,00
Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici (9061)	€ 500,00
<i>da eseguire presso il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1</i>	
Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione per 20 sezioni	€ 20,00
Blocchetto di materiale da inviare allo sponsor	€ 100,00
Esame istologico (inclusione unica)	€ 250,00
Esame istologico (inclusioni multiple)	€ 500,00
<i>da eseguire presso la s.c. Anatomia Patologica 2</i>	
Angioscintigrafia dell'equilibrio	€ 277,11
<i>da eseguire presso la s.c. Medicina Nucleare</i>	
Consulto dermatologico	€ 200,00
<i>da eseguire presso la s.c. Chirurgia Generale indirizzo oncologico 4 (Melanomi e sarcomi)</i>	
Broncoscopia con biopsia	€ 350,00
<i>da eseguire presso la s.c. Endoscopia diagnostica e chirurgia endoscopica</i>	
Visita oculistica	€ 200,00
Acuità visiva	€ 30,00
Foto del fondo oculare	€ 80,00



Fondazione IRCCS  
Istituto Nazionale dei Tumori



Regione  
Lombardia

Tonometria inclusa nella prima visita	€ 47,50
Slit-lamp test	€ 47,50
Fondoscopia diretta e indiretta	€ 50,00
Tomografia ottica a coerenza di fase	€ 235,00
Studio della sensibilità al colore	€ 30,00
<i>da eseguire presso il Servizio di Oncologia oculare</i>	

s.c. Affari Generali e Legali  
Il Direttore

	<p>imposta di bollo assolta in modo virtuale.          Autorizzazione N. 153499/2016 del 18 ottobre 2016          Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2</p>
<p><b>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI</b></p> <p><b>"PHAROS: Studio di fase 2, in aperto su Encorafenib + Binimetinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione BRAF V600E"</b></p> <p>TRA</p> <p>Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (di seguito "Ente") con sede in Via Venezian, 1 - 20133 Milano (Italia), C.F. n. 80018230153 P.IVA n. 04376350155, nella persona del Direttore Generale, dottor Stefano Manfredi</p> <p>E</p> <p>PPD Global Ltd e sue affiliate (d'ora innanzi denominata "CRO") con sede legale in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK, P.IVA. e C.F. n. GB 443 0878 47, in persona del procuratore, Dr.ssa Elena Colombi, la quale è autorizzata a svolgere sperimentazioni cliniche per Array Biopharma Inc. (d'ora innanzi denominata "Promotore"), con sede in 3200 Walnut Street, Boulder, CO</p>	<p><b>AGREEMENT TO CONDUCT A CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS</b></p> <p><b>"PHAROS: A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer"</b></p> <p>BETWEEN</p> <p>Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (hereafter "Institution") located at Via Venezian 1 - 20133 Milan (Italia), C.F. 80018230153 P.I. 04376350155, in the person of the General Manager, dr Stefano Manfredi</p> <p>AND</p> <p>PPD Global Ltd and its Affiliate (hereinafter referred to as the "CRO") having its registered office in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK , Tax Code and VAT Registration GB 443 0878 47, in the person of its Attorney-In-Fact Dr.ssa Elena Colombi acting on behalf of Array BioPharma Inc., having its registered offices at 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA.</p>





<p>80301, USA, in forza di idonea procura conferita in data 06 maggio 2019 di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"</p>	<p>(hereinafter referred to as the "Sponsor") by effect of an appropriate power of attorney granted on May 6, 2019 hereinafter referred to individually/collectively as "the Party/Parties"</p>
<p><b>Premesso che:</b></p>	<p><b>Whereas:</b></p>
<p>- le Parti riconoscono e concordano sul fatto che il Promotore è un terzo beneficiario ai sensi del presente Contratto ed avrà pieno diritto di far valere tutte le disposizioni del presente Contratto come se fosse parte de presente Contratto;</p> <p>- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "<b>PHAROS: Studio in aperto di fase 2 di encorafenib + binimetinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione BRAFV600E</b>" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 2.0 del 04 ottobre 2019 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2019-000417-37 presso l'Ente, sotto la responsabilità della <b>Dottorssa Marina Chiara Garassino</b>, in qualità di Responsabile scientifico della</p>	<p>- The Parties acknowledge and agree that the Sponsor is a third party beneficiary under this Agreement and shall have full right to enforce any and all provisions of this Agreement as though it were a party to this Agreement</p> <p>- Sponsor is interested in performing the clinical trial entitled: "<b>PHAROS: A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer</b>" (hereinafter "Trial"), in relation to Protocol version No. 2.0 of October 4, 2019 and its subsequent duly-approved amendments (hereinafter "Protocol"), EudraCT code No. 2019-000417-37, Institution, under the supervision of <b>Dr.ssa Marina Chiara Garassino</b> as Principal Investigator of the Trial subject to this Agreement (hereinafter, "Principal Investigator"), at s.s. Oncologia</p>



<p>Sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso la s.s. Oncologia Medica Toraco-Polmonare (di seguito "Centro di sperimentazione");</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il Promotore/CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Sybil Zildjian. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;</li> <li>- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della Sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;</li> <li>- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l'assenza</li> </ul>	<p>Medica Toraco-Polmonare (hereinafter the "Trial Site");</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the Sponsor/CRO identifies its scientific contact for its respective area of responsibility to be Dr Sybil Zildjian. The Sponsor may modify the scientific contact for its respective area of responsibility with written notice to Institution;</li> <li>- the Trial Site has the technical and scientific expertise necessary for the Trial and is a facility suitable for conducting the Trial in compliance with current legislation;</li> <li>- the Investigator and the collaborators performing any part of the Trial under the Investigator's supervision ("Sub-Investigators") are eligible for conducting the Trial in compliance with current legislation, and are familiar with the Protocol and Good Clinical Practice in addition to meeting the necessary legal and regulatory requirements, including the lack of conflicts of interest with the Sponsor, in compliance</li> </ul>
---	--



<p>di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;</li> <li>- l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;</li> <li>- il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;</li> <li>- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 12 settembre 2019, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico del San Raffaele di Milano, Comitato Etico</li> </ul>	<p>with current legislation;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- except as may otherwise subsequently be agreed upon in writing by the Parties, the Trial shall be conducted by the Institution solely on its premises;</li> <li>- the Institution has the suitable equipment needed to perform the Trial as indicated in the Protocol;</li> <li>- the Sponsor/CRO has submitted an application for authorisation to perform the Trial to AIFA (<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i> [Italian Medicines Agency]) (hereinafter "Competent Authority"), pursuant to DL (<i>Decreto Legge</i> [Law Decree]) No. 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), converted with Law No. 189 of 8 November 2012, under the terms of the legislation;</li> <li>- pursuant to Article 7 of D. Lgs. (<i>Decreto Legislativo</i> [Legislative Decree]) No. 211 of 24 June 2003, dated September, 12, 2019, the Sponsor/CRO obtained a Single Favourable Opinion to conduct the Trial from the Ethics Committee of San Raffaele</li> </ul>
--	--



<p>Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e il Comitato Etico competente del Centro Sperimentale in data 13 marzo 2020, ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;</p> <p>- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art. 8 del presente Contratto.</p> <p>Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 1 - Premesse</b></p> <p>1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 2 - Oggetto</b></p> <p>2.1 Il Promotore/CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le</p>	<p>Hospital, Coordinating Ethics Committee for the Trial in Italy. , and the competent Ethics Committee of the Trial site on March 13, 2020 has expressed a favourable opinion for conducting the Trial, thereby accepting the above favourable Single Opinion;</p> <p>- Pursuant to the D.M. (<i>Decreto Ministeriale</i> [Ministerial Decree]) of 14 July 2009, Sponsor has taken out an insurance policy as detailed below in Art. 8 of this Agreement.</p> <p>Now, therefore, the following is stipulated and agreed between the Parties::</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 1 - Recitals</b></p> <p>1.1 The recitals, the Protocol - even if not materially enclosed - and all appendices, including the budget (Appendix A) and the glossary on personal data protection (Appendix B), form an integral and substantial part of this Agreement.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 2 - Scope</b></p> <p>2.1 The Sponsor/CRO entrusts the Institution with the conduct of the Trial under the conditions set forth in this Agreement, in accordance with the Protocol and with any of its subsequent amendments as well in compliance</p>
--	---



<p>modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.</p>	<p>with any changes to this Agreement/budget derived from these amendments and executed by a timely signing of the necessary amendment deeds</p>
<p>2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.</p>	<p>2.2 The Trial shall be conducted in the strictest compliance with the applicable version of the Protocol accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority, in compliance with current legislation on clinical trials of medicinal products and the ethical principles and codes of conduct underlying the medical activity of the various professionals involved.</p>
<p>2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.</p>	<p>2.3 The Trial must also be conducted in compliance with the principles contained in the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Helsinki Declaration, the 2008 Declaration of Istanbul, the applicable rules of Good Clinical Practice, and in accordance with the applicable laws on transparency and the prevention of corruption, as well as protection of personal data in accordance with current legislation.</p>
<p>2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e</p>	<p>2.4 By signing this Agreement, the Parties declare to know and accept the content of the</p>



<p>accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.</p> <p>2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella Sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti alla Sperimentazione in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.</p> <p>2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 5 soggetti, con il limite del numero massimo</p>	<p>legislation referred to above.</p> <p>2.5 Sponsor and Principal Investigator are under obligation to protect the patients' health, and when necessary, may take urgent and appropriate measures to protect patient safety, such as temporary suspension of the study (discontinuation of treatment for patients already involved in the trial, or termination of the inclusion of new subjects), even without the necessary approvals by the Ethics Committee and the Competent Authority, without prejudice to Sponsor's obligation to immediately notify the Ethics Committee and the Competent Authority, in addition to the study's participants, of any new events, measures to be taken and action plans to adopt in a timely manner by following the procedures indicated by current legislation.</p> <p>2.6 As the Trial involves competitive enrolment of patients, Institution is expected to include approximately 5 subjects, with a maximum of 40 patients eligible for the Trial globally under</p>
--	--



<p>di 40 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.</p> <p>Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.</p> <p>Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di soggetti, superiori al minimo previsto da trattare presso il centro Sperimentale, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore principale e il Promotore. Lo Sperimentatore principale ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la</p>	<p>the terms indicated by Sponsor.</p> <p>The expected period of inclusion is amenable to changes depending on international trends, as well. When the total number of patients required for the entire Trial is reached, the inclusion of additional patients shall be automatically closed, regardless of the number of patients included at Institution, with the exception of patients who have already consented to participate in the Trial, unless they withdraw their consent. The Sponsor shall provide the Institution with appropriate and timely notice.</p> <p>The Parties acknowledge that any increase in the number of subjects, greater than the minimum required to be treated at the Trail center, shall be agreed in advance between the Investigator and the Sponsor.</p> <p>The Principal Investigator is responsible for notifying the extension to the Ethics Committee.</p> <p>It is understood that the increase in the series, carried out under the aforementioned conditions, does not require the stipulation of a</p>
---	--



<p>stipula di un atto integrativo al presente Contratto; le condizioni economiche per soggetto pattuite nello stesso, si applicheranno a tutti i soggetti aggiuntivi.</p>	<p>supplementary act to this Agreement; the economic conditions per subject agreed in the same, will apply to all additional subjects.</p>
<p>2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (<i>fascicolo permanente</i> "trial master file") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, dalla data di ultima sottoscrizione del presente Contratto, a conservare la documentazione per un periodo di quindici anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione</p>	<p>2.7 The Institution and the Sponsor shall retain Trial documentation (<i>permanent "trial master file"</i>) for a period of time based on the specifications indicated by current legislation. On the date of the last signing of this contract, Institution shall retain the documentation for a period of fifteen years (or longer, if required by other applicable rules or by the economic agreement between the Institution and the Sponsor). Sponsor must notify the Trial Site when the storage obligation expires.</p>
<p>2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Independentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno),</p>	<p>2.8 Institution and Sponsor, in relation to their respective responsibilities, also undertake use digitalised forms (or dematerialisation) of documentation by adopting forms of digitalisation (or dematerialisation) of documents. Regardless of whether the filing of Trial records involves personal data (specific or otherwise), as defined by Regulation (EU) No. 679/2016, Institution and Sponsor shall take</p>





<p>secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.</p> <p>2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente.</p> <p><b>Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori</b></p> <p>3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso,</p>	<p>every necessary physical and technical measure referred to in Art. 32 of the cited Regulation (EU) no. 679/2016 in order to protect the data, information and documents (whether on paper or electronic). The storage system in use shall not only ensure the integrity of the data, information, and paper and electronic documents, but also their future readability for the entire duration of the retention obligation. To implement this obligation, both Sponsor and Institution may use outside parties to manage this storage obligation.</p> <p>2.9 Sponsor, Institution and Principal Investigator shall comply with the directives, indications, instructions and recommendations provided by the Ethics Committee and the Competent Authority.</p> <p><b>Art. 3 - Principal Investigator and Sub-Investigators</b></p> <p>3.1 In order to conduct the Trial, Principal Investigator shall be assisted by healthcare and non-healthcare staff, as well as any collaborators appointed by Institution, as designated to operate under Principal</p>
---	---



<p>designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).</p> <p>3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.</p> <p>3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l'Ente. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente</p>	<p>Investigator's responsibility for matters relating to this Trial, and who are qualified to conduct the Trial, who receive appropriate training from Sponsor/CRO as provided by current legislation, and who has expressed their willingness to participate in the Trial ("Sub-Investigators"). Notwithstanding the foregoing, medical and non-medical personnel who perform their own institutional activities during the Trial (e.g., hospital pharmacists who prepare investigational medicinal products) are not considered to be 'Investigators'.</p> <p>3.2 The Parties acknowledge that Principal Investigator shall be responsible for all liability and obligations imposed by the current legislation on clinical trials with medicinal products.</p> <p>3.3 This agreement is between the Sponsor/CRO and the Institution. The Sponsor/CRO is not party to any existing agreements between Institution, Principal Investigator and Sub-Investigators, and therefore shall be released from any Study-</p>
--	--



<p>coinvolto nella Sperimentazione dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.</p>	<p>related claims advanced by Institution's staff involved in the Trial.</p>
<p>3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.</p>	<p>3.4 In connection with the Trial under this Agreement, Principal Investigator and Sub-Investigators are prohibited from receiving compensation directly or indirectly from Sponsor/CRO, and from having contact or engaging with Sponsor/CRO in relations of any nature that is not technical or scientific in nature.</p>
<p>3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore</p>	<p>3.5 If the agreement between Principal Investigator and Institution is terminated for any reason, Institution must promptly notify Sponsor/CRO in writing, indicating the name of a replacement. The indication of the replacement shall be subject to approval by Sponsor/CRO and the competent Ethics Committee. Institution warrants that the new Principal Investigator has the appropriate requirements for continuation, agree to the terms and conditions of this Agreement and undertakes to comply with the Protocol while conducting the Trial.</p> <p>Pending approval of the substantial amendment for PI change, the new Principal Investigator indicated by the Institution and accepted by the</p>



<p>principale, il nuovo Sperimentatore principale individuato dall'Ente ed accettato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.</p> <p>Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.</p> <p>3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 Agosto 2018).</p> <p>Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni,</p>	<p>Sponsor shall ensure performance of the necessary Trial activities.</p> <p>In the event Sponsor/CRO rejects the replacement proposed by Institution, or Institution fails to propose a replacement, Sponsor/CRO may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of Art. 7.</p> <p>3.6 Prior to commencement of the Trial, Principal Investigator must obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative, as required by the current legislation on clinical trials, and pursuant to and in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the related Italian transposition legislation compliance law (D. Lgs. No. 196 of 30 June 2003, as amended by D. Lgs. No. 101 of 10 August 2018).</p> <p>Consent must also be acquired for the processing of personal data pursuant to and for the purposes current national and community legislation on the protection of personal data and subsequent amendments, as subsequently</p>
---	--



<p>come successivamente declinato all'art. 11.</p> <p>3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione della Sperimentazione indicata nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della Sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.</p> <p>3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.</p> <p>3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente</p>	<p>detailed in Art. 11.</p> <p>3.7 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor/CRO and the Ethics Committee regarding the progress status of the Trial and promptly notify the Sponsor/CRO of the occurrence of any serious adverse events, notwithstanding any reporting obligations to the Ethics Committee under current legislation, and in addition to any other clinical information relevant to the conduct the Trial as specified in the Protocol (e.g., pregnancy) that is directly or indirectly related to the conduct of the Trial, as set forth by the Trial Protocol, Good Clinical Practice rules, and the applicable legislation on pharmacovigilance and clinical trials with medicinal products.</p> <p>3.8 The Institution shall ensure that the Principal Investigator also undertakes to ensure that the Trial is conducted in accordance with the highest standards of care.</p> <p>3.8.1 The Principal Investigator shall deliver all properly completed Case Report Forms (CRFs), in accordance with the terms and</p>
---	--



<p>compile, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della Sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della Sperimentazione.</p> <p>3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (queries) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della Sperimentazione.</p> <p>3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit promossi da Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.</p> <p>3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro</p>	<p>procedures set forth in the Trial Protocol and by applicable legislation on paper or in electronic format and in a timely manner as per GCP, in accordance with the time-schedule specified in the Trial Protocol.</p> <p>3.8.2 The Principal Investigator also undertakes to resolve any requests for clarification (<i>queries</i>) generated by the Sponsor/CRO within the time limits indicated the Trial Protocol.</p> <p>3.8.3 To verify the correspondence between the data entered on Case Report Forms and the data contained in source documents (e.g., medical records), the Institution and Principal Investigator shall provide direct access to source data during monitoring visits and during any <i>audits</i> promoted by Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities, including via remote means, provided there is no infringement of regulation on e privacy and protection of patients' data.</p> <p>3.8.4 The Institution and Principal Investigator, after receiving reasonable notice, must allow the proper performance of monitoring and auditing activities at the Trial</p>
--	--



<p>di Sperimentazione da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.</p>	<p>Site by Sponsor/CRO personnel and by the Competent Authority, as activities which serve to ensure regular execution of the Trial.</p>
<p>3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.</p>	<p>3.9 The Institution shall promptly notify the Sponsor should a Competent Authority serve the Institution an inspection/audit notice related to the Trial and, unless expressly denied by the Competent Authority, the Institution shall authorise the Sponsor to participate, sending Sponsor any written notices received and/or submitted for the purpose of or as a result of the inspection/audit.</p>
<p>3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p>	<p>3.10 Said activities shall not, however, be allowed to affect the normal conduct of the Institution's business in any way.</p>
<p>3.11 L'Ente ed il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico</p>	<p>3.11 The Institution and Sponsor warrants that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) of the patients involved in the Trial under this Agreement shall be used exclusively for the Trial under this Agreement, in accordance with the provisions of the Protocol and current legislation. Any storage and subsequent use is subject to acquisition of the patient's (or parent/legal guardian's) specific informed consent, the favourable opinion of the Ethics</p>



<p>consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs. 14 maggio 2018 n. 52.</p> <p><b>Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali</b></p> <p>4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (<b>Encorafenib e Binimetinib</b>) in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione come ad esempio Investigator's file, kit di laboratorio, consensi informati, barcode scanner e CRF (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono</p>	<p>Committee, the restrictions and warranties required by current legislation and the guidelines referred to in Article 1 of Legislative Decree 14 May 2019 No. 52.</p> <p><b>Art. 4 - Investigational Medicinal Products and Materials</b></p> <p>4.1 Sponsor undertakes to provide Institution with the Trial Drug Products (<b>Encorafenib and Binimetinib</b>) free of charge for the duration of the Trial, in the quantities necessary and sufficient to perform the Trial, in accordance with the DM of 21 December 2007, Annex 1, point 3, Table I, including the medicinal products to be used in association or in combination, whenever the purpose of the trial is said association or combination (hereinafter "Investigational Medicinal Products"), as well as any other materials necessary to perform the Trial such as Investigator's file, laboratory kits, Informed consent form, barcode scanner and CRF (hereinafter "Materials"). The quantity of Investigational Medicinal Products must be adequate for the number of cases being treated.</p>
--	---





<p>essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.</p> <p>4.2 Il Promotore si impegna a rendere disponibili i Medicinali Sperimentali oggetto della Sperimentazione clinica al termine della Sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole, in conformità alle modalità e ai limiti previsti dal Decreto del Ministero della Salute 7 settembre 2017 ss.mm.ii.</p> <p>4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla s.c. Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.</p> <p>4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla s.c. Farmacia, con la descrizione del tipo di Medicinale Sperimentale, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di Protocollo,</p>	<p>4.2 The Sponsor undertakes to make available the Experimental Medicinal Products subject to the Clinical Trial at the end of the Trial, beyond the observation period, for patients who have obtained a favorable clinical response, in accordance with the methods and limits established by the Ministry of Health Decree September 7, 2017 ss.mm.ii</p> <p>4.3 The Sponsor/CRO shall send the Investigational Medicinal Products to the Institution's Pharmacy, which shall proceed with registration, appropriate storage and delivery to the Principal Investigator, as provided by the Protocol and by current legislation.</p> <p>4.4 The Investigational Medicinal Products shall be accompanied by appropriate shipping documents for delivery to the Pharmacy, detailing the type of drug, its quantity, preparation batch, storage requirements, expiration date and references to the Trial (protocol code, Principal Investigator and Trial Site).</p>
--	--



<p>Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).</p>	
<p>4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.</p>	<p>4.5 The Institution and Principal Investigator shall use the Investigational Medicinal Products and the Materials provided by Sponsor solely as part of and for the performance of the Trial. The Institution shall not transfer or assign the Investigational Medicinal Products and Materials provided by the Sponsor under this Agreement to any third party.</p>
<p>4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.</p>	<p>4.6 All Investigational Medicinal Products that have expired or are otherwise unusable or have not been used by the end of the Trial shall be fully retrieved by Sponsor (or its designee) and disposed of at its own expense.</p>
<p><i>In caso di necessità l'avvio alla distruzione potrà essere effettuata anche dall'Ente.</i></p>	<p><i>In case is needed, the destruction may also be carried out by the Institution.</i></p>
<p>I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente avviati alla distruzione dall'Ente, a spese del Promotore. L'Ente si impegna a fornire al Promotore debita attestazione comprovante l'avvenuto avvio allo smaltimento, in conformità alla normativa</p>	<p>All Investigational Medicinal Products that have expired or are otherwise unusable or have not been used by the end of the Trial shall be fully sent for destruction by the Institution, at Sponsor expense. The Institution undertakes to provide Sponsor with proof of disposal in accordance with current legislation. As consideration for the disposal of unused</p>



<p>vigente. Per l'avvio allo smaltimento dei Medicinali Sperimentali non utilizzati e l'operatività a esso collegata, il Promotore corrisponderà all'Ente l'importo indicato nell'Allegato A al presente Contratto. Tale somma verrà esposta in fattura con applicazione dell'IVA ad aliquota ordinaria da parte dell'Ente come "corrispettivo accessorio alla Sperimentazione per le attività di avvio allo smaltimento dei Medicinali Sperimentali scaduti o non più utilizzati".</p>	<p>Investigational Medicinal Products and related activities, the Sponsor shall pay Institution the amount indicated in Exhibit A to this Agreement. This amount shall be documented on an invoice on which Institution applies the normal VAT rate, and shall be identified as "accessory fee for the Trial, for the disposal of expired or surplus Investigational Medicinal Products".</p>
<p><b>Art. 5 - Corrispettivo</b></p>	<p><b>Art. 5 - Consideration</b></p>
<p>5.1 Il corrispettivo pattuito per paziente 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 compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 4.480,98 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente e (complessivi € 22.404,90 + IVA (<i>se applicabile</i>) per n. 5 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).</p>	<p>5.1 The compensation per eligible, assessable and completed patient, as per the Protocol, and for which the relevant CRF/eCRF has been properly filled out, including all expenses incurred by Institution for conducting this Trial and the costs for offsetting all related activities, is € 4.480,98 VAT (<i>if applicable</i>) per patient and (total € 22.404,90 + VAT (<i>if applicable</i>) for # 5 patients), as detailed in the Budget attached hereto (Appendix "A" part 1).</p>
<p>5.2 Il Promotore/CRO si impegna a</p>	<p>5.2 The Sponsor/CRO undertakes to make the</p>

<p>corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto predisposto dal Promotore/CRO e validato dallo Sperimentatore principale, da inviare al seguente indirizzo e-mail: <u>clinical_trial_payment@istitutotumori.mi.it</u></p>	<p>payment pursuant to this article based on the appropriate statement/statement prepared by the CRO/Sponsor and validated by the Investigator, to be sent to the following e-mail address: <u>clinical_trial_payment@istitutotumori.mi.it</u>.</p>
<p>Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.</p>	<p>The consideration described above shall be paid according to the schedule indicated in the Budget (Appendix A) based on the number of patients involved in the respective period, the treatments received by them in accordance with the Protocol and the presence of the duly-completed CRFs/eCRFs deemed valid by the Sponsor/CRO based on the activities performed.</p>
<p>5.3 <i>(b) (Nel caso in cui gli esami vengano eseguiti presso l'Ente)</i></p> <p>Tutti gli esami di laboratorio/diagnostico-strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato C, saranno rimborsati e fatturati dal Promotore /CRO in aggiunta al</p>	<p>5.3 <i>(b) (If testing is performed at the Institution)</i></p> <p>All laboratory/instrumental tests and any additional services/activities requested by Sponsor but not included in the agreed fee per eligible patient, as approved by the Ethics Committee and the Competent Authority and as detailed in Appendix C, shall be reimbursed and invoiced by the Sponsor/CRO in addition to the agreed fee per eligible patient.</p>



<p>corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.</p> <p>5.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.</p> <p>5.5 Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in Sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano</p>	<p>5.4 The Institution shall not receive any compensation for patients that are not evaluable due to failure to comply with the Protocol, violation of Good Clinical Practice, or failure to comply with the current legislation on clinical trials with medicinal products. The Institution shall not be entitled to any compensation for patients involved after the notice of interruption and/or termination of the Trial by the Sponsor/CRO or beyond the maximum number of subjects to be included under this Agreement, unless agreed with the Sponsor.</p> <p>5.5 The Sponsor/CRO shall also reimburse Institution for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities, including any hospitalisations, not foreseen in the Protocol or subsequent amendments thereto, and not already covered by the fees listed above, when said activities are indispensable for proper clinical management of the trial patient. Reimbursement shall only be provided if said activities and costs are promptly communicated, justified and documented in writing to and</p>
---	--



<p>tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.</p>	<p>approved by Sponsor/CRO in writing, without prejudice to the encrypted communication of the patient's personal data.</p>
<p>5.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.</p>	<p>5.6 Should it become necessary to increase Institution's funding during the course of the Trial, the Sponsor/CRO may supplement this Agreement, by means of an addendum/amendment, with an appropriate increase in the Budget appended hereto.</p>
<p>5.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato elettronico.</p>	<p>5.7 In accordance with the 2018 Budget Act (paragraph 909), which requires electronic invoicing for asset disposals and the provision of services between private parties, Institution shall issue electronic invoice.</p>
<p>Lo Sponsor/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica nell'Allegato A.</p>	<p>The Sponsor/CRO shall provide the data needed to issue the electronic invoice in the Appendix A</p>
<p>5.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni</p>	<p>5.8 Payments for services performed by Institution (i) represent the fair market value of said services, on par with the cost basis applied at Institution, (ii) have been negotiated under normal commercial conditions, and (iii) have not</p>



<p>commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.</p>	<p>been defined based on prescription volume or value or otherwise in relation to said prescriptions or other economic arrangements between the Parties. In consideration of services provided or expenses incurred, including the Trial Patients, that the Sponsor/CRO is required to pay, neither the Institution nor the Principal Investigator shall seek any other reimbursement or consideration from other subjects.</p>
<p><b>Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione</b></p>	<p><b>Art. 6 - Duration, Withdrawal and Termination</b></p>
<p>6.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, prevista indicativamente per 31 dicembre 2022 così come previsto nel Protocollo di Sperimentazione, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.</p> <p>Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.</p>	<p>6.1 This Agreement shall enter into effect on the date of last signature ("Effective Date") and shall remain in effect until effective termination of the Trial at Institution, forseen approximately for December 31 2022 as set forth in the Study Protocol, unless otherwise agreed by the Parties.</p> <p>Notwithstanding the foregoing, this Agreement shall produce its effects upon the release of formal authorisation by the Competent Authority.</p>
<p>6.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal</p>	<p>6.2 Institution reserves the right to withdraw</p>



<p>presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/CRO con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;</li> <li>- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.</li> </ul> <p>Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.</p> <p>6.3 Il Promotore/CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con</p>	<p>from this Agreement by giving written notice 30 days in advance, to be forwarded to Sponsor/CRO via registered mail with return receipt or CEM in the event of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvency of Sponsor/CRO, the proposal of composition - even out of court - with Sponsor's creditors or the initiation of enforcement of compulsory procedures against Sponsor/CRO. When the foregoing situation concerns CRO, the Sponsor must take over and continue the activity unless it procures the services of another CRO, approved by Institution, in lieu of the CRO becoming insolvent;</li> <li>- assignment of some or all of the Sponsor/CRO's assets to creditors or the definition of a debt moratorium agreement with them.</li> </ul> <p>Notice shall take effect upon the Sponsor/CRO's receipt of the above communication.</p> <p>6.3 The Sponsor/CRO, pursuant to Art. 1373, second paragraph of the Italian Civil Code, reserves the right to withdraw from this Agreement at any time for justifiable reasons by means of written notice delivered by registered mail with return receipt or by CEM, with 30 days</p>
---	--





<p>preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.</p>	<p>advance notice. Said notice shall take effect upon Institution's receipt of said communication.</p>
<p>In caso di recesso del Promotore/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (ove applicabile, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.</p>	<p>In the event of the Sponsor/CRO's withdrawal, the obligations undertaken and expenses incurred by the Institution up to the date of the withdrawal notice remain valid. In specific, the Sponsor/CRO shall pay the Institution for all documented and non-revocable expenses incurred to ensure proper, effective performance of the Trial (<i>where applicable</i>, including expenses incurred by Institution for patients-participants), as well as the consideration accrued until that point in time.</p>
<p>In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.</p>	<p>In the event of early withdrawal, Sponsor - as the original owner - shall have the right to receive all data and results, even partial, obtained by Institution during the course of the Trial and thereafter, when derived from or related to the Trial.</p>
<p>6.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa</p>	<p>6.4 Either Party may terminate the Trial at any time with immediate effect, in accordance with paragraph 5 of Art. 2, if it has valid, documentable reason to believe that the Trial's continuation may pose an unacceptable risk to the health and safety of the patients. In the</p>



<p>rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.</p>	<p>event of termination of the Trial, the Sponsor/CRO shall reimburse Institution for the actual expenses and fees actually accrued and documented up to that point in time.</p>
<p>6.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del presente Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.</p>	<p>6.5 It is understood, moreover, that early termination of this Agreement shall not trigger the right of either Party to claim damages from the other Party or demand any additional payments beyond what was agreed.</p>
<p>6.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra Parte. Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.</p>	<p>6.6 The effects of this Agreement shall terminate automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code should either Party fail to fulfil any of its primary obligations under this Agreement within 30 days of the other Party's written request for specific performance. Art. 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall remain applicable, in any event.</p>
<p>6.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della</p>	<p>6.7 In the event this Agreement is terminated for reasons other than a breach by Institution, Institution shall be entitled to reimbursement for actual expenses incurred for the Trial prior to receipt of the termination notice and</p>



<p>notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore/CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.</p>	<p>compensation for services in proportion to the activities performed up until termination. The Institution shall return to the Sponsor/CRO any amounts already paid for any services not actually performed.</p>
<p>6.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.</p>	<p>6.8 In any and all cases of interruption or termination of this Agreement, every due precaution shall be taken to ensure the maximum protection of patients already involved, in accordance with the provision of the Protocol approved by the Ethics Committee, ensuring therapeutic continuity when deemed medically necessary.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Art. 7 - Copertura assicurativa</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Art. 7 - Insurance Coverage</b></p>
<p>7.1 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. 891569, con la Compagnia AIG Europe S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.</p>	<p>7.1 The Sponsor declares that it has obtained an appropriate insurance policy (891569, with Company AIG Europe S.A.) for third-party liability, to cover the risk of any harm caused to patients as a result of participation in the Trial, as provided by the DM of 14 July 2009. The Ethics Committee has found the insurance policy to be in compliance with the legal requirements and adequately protective for the subjects involved in the Clinical Trial.</p>



<p>7.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.</p>	<p>7.2 Subject to the provisions of Law No. 24 of 08 March 2017, the insurance coverage provided by Sponsor is guaranteed for cases concerning the third-party liability of Sponsor, the healthcare facility where the Trial is held, the Principal Investigator, and the other Investigators involved at Institution's Site.</p>
<p>7.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.</p>	<p>7.3 The Sponsor shall be responsible for the consequences of any inadequacies, even when unforeseen, of the insurance coverage in question.</p>
<p>7.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal presente Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 14/07/09.</p>	<p>7.4 Should the Sponsor intend to withdraw from this Agreement, more specifically, Sponsor warrants that the Insurance Company shall still ensure coverage for continuation of the Trial for any subjects already included in the clinical study, in accordance with Art. 2 paragraph III of the DM of 14/07/2009.</p>
<p>Il Promotore si impegna a rinnovare il certificato assicurativo sino al termine della Sperimentazione.</p>	<p>The Sponsor undertakes to renew the insurance certificate until the end of the Trial.</p>
<p>7.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.</p>	<p>7.5 The Institution shall disclose the existence of MEDMAL insurance policies (for Institution and the medical staff administering the drug), pursuant to Article 1910 of the Italian Civil Code.</p>



Art. 8 - Relazione finale, titolarità e utilizzo dei risultati	Art. 8 - Final Report, Ownership and Use of Results
8.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.	8.1 The Sponsor undertakes to disclose all study results, even when they are negative.
8.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.	8.2 The Sponsor assumes responsibility for preparing the final clinical report summarising the trial's results and submitting it to the Principal Investigator and the Ethics Committee within the regulatory time limit.
8.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 10, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.	8.3 All data derived from performance of the Trial and the pursuit of its objectives, processed in accordance with Art. 10, and the results thereof are the sole property of the Sponsor.
A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.	Should the Sponsor initiate the patent application process for any inventions developed during the course of the Trial, the Institution and the Principal Investigator undertake to provide full support for this purpose, including documentation.
8.4 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	8.4 The Parties mutually acknowledge that they shall remain the owner of the intellectual and industrial property rights for their prior knowledge ( <i>background knowledge</i> ) and the knowledge they accumulate or obtain during the

<p>sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (sideground knowledge).</p>	<p>Trial but that is separate and independent from its conduct and objectives (<i>sideground knowledge</i>).</p>
<p>8.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.</p>	<p>8.5 The provisions of this article shall remain valid and effective even after termination of this Agreement and/or the termination of its effects.</p>
<p><b>Art. 9 Segretezza e Diffusione dei dati</b></p>	<p><b>Art. 9 Secrecy and Data Disclosure</b></p>
<p>9.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli artt. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943) o come Informazioni Confidenziali ("Promotore/CRO Informazioni Confidenziali"), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei</p>	<p>9.1 By signing this Agreement, Institution undertakes to maintain the privacy and confidentiality of all technical and commercial information contained in the investigational documentation and materials provided by Sponsor/CRO and/or developed during the Trial and in pursuit of its objectives, classifiable as "Trade Secrets" pursuant to Arts. 98 and 99 of the Industrial Property Code (D. Lgs. No. 30/2005, as amended by D. Lgs. No. 63/2018, transposing EU Directive 2016/943) or Confidential Information ("Sponsor/CRO Confidential Information"), and to take every measure (contractual, technological or physical) necessary to protect it, even in relation to its own employees, contractors, sub-contractors, predecessor or successors in title.</p>



<p>confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.</p> <p>Il Promotore/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p> <p>(i) i Segreti Commerciali e/o le Informazioni Confidenziali del Promotore/CRO sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore e/o alla CRO noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p> <p>(ii) Pertanto terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p> <p>A sua volta, con la sottoscrizione del presente Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente Informazioni Confidenziali dell'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli artt. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura</p>	<p>The Sponsor/CRO also represents and warrants that:</p> <p>(i) the Trade Secrets and/or Confidential Information of Sponsor/CRO have been lawfully acquired, used and disclosed and – to the best of Sponsor and/or CRO's knowledge – no legal actions, disputes, or damage or indemnification claims have been made, not even out of court, by any third parties claiming title to said secrets.</p> <p>(ii) the Institution, therefore, shall be held harmless and indemnified of any legal actions, disputes or damage or indemnification claims, even out of court, by third parties claiming title to said secrets.</p> <p>The Sponsor/CRO, for its part, by signing this Agreement, undertakes to maintain the privacy and confidentiality of all technical and commercial information contained in the investigational documentation and materials provided by Institution ("Institution Confidential Information") and classifiable as "Trade Secrets" pursuant to Art. 98 and 99 of the Industrial Property Code, by taking every</p>
---	--



<p>(di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.</p> <p>L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p> <p>(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente e le Informazioni Confidenziali sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p> <p>(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p> <p>9.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il</p>	<p>suitable (contractual, technological or physical) measure to protect it, even from its own employees, partners, contractors, sub-contractors, predecessors or successors in title.</p> <p>The Institution also represents and warrants that:</p> <p>(iii) the Institution Trade Secrets and the Confidential Information was lawfully acquired, used and disclosed and – to the best of Institution's knowledge – no legal actions, disputes, or damage or indemnification claims have been made, not even out of court, by any third parties claiming title to said secrets.</p> <p>(iv) the Institution, therefore, shall hold Sponsor harmless and indemnified of any legal actions, disputes or damage or indemnification claims, even out of court, by third parties claiming title to said secrets.</p> <p>9.2 The Parties undertake to disclose and publish the Trial's findings in the appropriate and correct manner and to share the Trial's findings with the patient participants and patient representatives in the appropriate manner. The findings - even if negative - obtained at the end</p>
--	---





<p>Promotore/CRO, ai sensi della vigente normativa, 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, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.</p>	<p>of the Trial shall be made public by Sponsor/CRO in a timely manner, pursuant to current legislation, as soon as they become available from all Participating Sites, and no later than 12 months after the Trial's conclusion.</p>
<p>Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.</p>	<p>Pursuant to Article 5, paragraph 2, subparagraph c) of the DM of 08 February 2013, Principal Investigator shall have the right to disclose and publish, without restriction, the Trial results obtained at Institution, subject to current confidentiality provisions on sensitive data, the protection of personal data and the protection of intellectual property, and subject to the terms and conditions set forth in this Agreement.</p>
<p>9.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/CRO copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche</p>	<p>9.3 To ensure the proper collection and truthfulness of the data processing, the Principal Investigator shall provide the Sponsor/CRO with a copy of the document to be presented or published at least 60 days prior to presentation or publication. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript to suggest changes to the Principal Investigator. Should any issues arise in regard</p>



<p>allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore/CRO provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purchè non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza ed il benessere dei pazienti.</p> <p>9.4 Il Promotore/CRO 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 della proprietà intellettuale.</p>	<p>to the document's scientific integrity and/or regulatory matters relating to regulatory aspects, patenting or the protection of intellectual property, the Sponsor/CRO and the Principal Investigator shall review the document together.</p> <p>The Principal Investigator agrees to make any changes suggested by the Sponsor or to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation only if necessary necessary for safeguarding the confidentiality of the personal information and data or protecting intellectual property rights as long as they don't conflict with data reliability or patient rights, safety and well-being</p> <p>9.4 The Sponsor/CRO acknowledges that it is has no right to request the deletion of information contained in the document and shall not modify its content, unless such requests and modifications are necessary for purposes of scientific validity, data privacy protection, protection of personal data, or protection of intellectual property.</p>
--	---



<p>9.5 Il Promotore/CRO, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.</p> <p>Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.</p> <p>Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 12 mesi (secondo la normativa vigente almeno dodici mesi) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.</p> <p><b>Art. 10 - Protezione dei dati personali</b></p> <p>10.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per</p>	<p>9.5 For purposes of submitting a patent application or when otherwise necessary, the Sponsor/CRO may ask Principal Investigator to delay the document's publication or presentation for an additional 90 days.</p> <p>Principal Investigator shall not publish any data from his/her Site until all Trial results have been published collectively or for at least 12 months after the end of the Trial or its discontinuation or early termination.</p> <p>If the results of a multi-centre trial conducted by Sponsor, or by a third party designated by Sponsor, are not published within 12 months (<i>at least twelve months, under current legislation</i>) of the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Institution, subject to the provisions of this article.</p> <p><b>Art. 10 - Protection of Personal Data</b></p> <p>10.1 During the performance of activities required under this Agreement, the Parties undertake to process the personal data of which</p>
---	---



<p>qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").</p>	<p>they become aware for any reason during the Trial in accordance with the objectives set forth in the preceding articles and in accordance with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016, as well as the related national legislative and administrative provisions and their subsequent amendments and/or integrations (hereinafter collectively, "Data Protection Legislation").</p>
<p>10.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel presente Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Sperimentazione devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.</p>	<p>10.2 The terms used in this Article, in this Agreement, in the information privacy notice and consent documents and any other document used for purposes of the Clinical Trial shall be deemed and used in accordance with the meaning given to them in Appendix B.</p>
<p>10.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD.</p>	<p>10.3 The Institution and the Sponsor shall be classified as autonomous data controllers pursuant to Art. 4 section 17) of the GDPR.</p>
<p>La CRO si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell'art. 28 del RGPD.</p>	<p>CRO is classified as the Processor, pursuant to Art. 28 of GDPR,</p>
<p>10.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla Sperimentazione loro</p>	<p>10.4 For purposes of the Trial, the personal data of the following categories of data subjects shall be processed: trial subjects and their <i>stakeholders</i> and persons working for the</p>



<p>stakeholders; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali -e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici -di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art. 5, paragrafo 1 del RGPD.</p> <p>10.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.</p> <p>10.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione</p>	<p>Parties. Said data subjects shall be informed of the processing that concerns them by means of appropriate information privacy notice . The following types of personal data shall be processed for purposes of the Trial: data as referred to in Article 4 no. 1 of the GDPR; data falling under "special" categories of personal data – and in particular , data relating to health and sex life, genetic data – as per Art. 9 of the GDPR. Said data shall be processed in compliance with the principles of lawfulness, propriety, transparency, adequacy, relevance and the need referred to in Art. 5, section 1 of the GDPR.</p> <p>10.5 Sponsor may share the data with affiliates of the Sponsor's group and with third parties acting on its behalf, even when based abroad in countries outside the European Union that do not offer the same level of privacy protection as in Europe. In this case, Sponsor is responsible for taking every due precaution to ensure the adequate protection of personal data.</p> <p>10.6 The Parties warrant that the persons they authorise to process personal data for purposes of the Trial shall comply with the principles designed to protect the right to personal data</p>
--	---



<p>dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.</p>	<p>protection and the right to confidentiality, and that the persons who have access to personal data are obligated to process it in compliant with the instructions imparted by the related data controller, in accordance with this article.</p>
<p>10.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.</p>	<p>10.7 Institution identifies Principal Investigator as the person authorised to perform the processing pursuant to Art. 29 of the GDPR and as the designated person pursuant to Art. 2-quaterdecies of the Code.</p>
<p>10.8 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche</p>	<p>10.8 Prior to commencement of the Trial (including its related preparatory and screenings phases), the Principal Investigator, when so required, must clearly and completely inform each patient of the nature, purpose, results, consequences, risks and manner in which their personal data will be processed. In particular, the patient must also be informed of any national and foreign authorities, as well as the Ethics Committee, that may also be able to access trial-related documentation in their respective monitoring, verification and auditing capacities, as well as the patient's original healthcare documentation, and that the documentation may also oversee, within their respective competence, the Monitor and Auditor</p>

<p>eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.</p> <p>10.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.</p> <p>10.10 Qualora una Parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.</p>	<p>functions.</p> <p>10.9 The Principal Investigator shall obtain the duly-informed patient's consent document for the processing of data as well as participation in the Trial. The Institution is responsible for retaining said document.</p> <p>10.10 Should one Party discover a breach of personal data, said Party undertakes to notify the other Party within 48 hours of detecting the breach, without prejudice to the independence of its assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations under Arts. 33 and 34 of the GDPR.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Art. 11 - Modifiche</b></p> <p>11.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.</p> <p>11.2 Il presente Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso</p>	<p style="text-align: center;"><b>Art. 11 - Amendments</b></p> <p>11.1 This Agreement and its appendices/addenda - together with the Protocol, as an integral part thereof - constitute the entire agreement between the Parties.</p> <p>11.2 This Agreement may not be modified/supplemented without the written consent of both Parties. Any amendments shall be subjected to an addendum to this Agreement and shall be effective as of the date when they are signed, unless otherwise agreed between</p>



<p>accordo tra le Parti.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 12 - Disciplina anti-corruzione</b></p> <p>12.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.</p> <p>12.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.</p> <p>12.3 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</p>	<p>the Parties.</p> <p style="text-align: center;"><b>Art. 12 - Anti-Corruption Legislations</b></p> <p>12.1 Institution and Sponsor/CRO undertake to comply with the anti-corruption legislation applicable in Italy.</p> <p>12.2 The Sponsor declares that it has adopted monitoring and control measures to comply with and implement the provisions of D. Lgs. No. 231 of 08 June 2001, as well as the principles of the <i>Foreign Corrupt Practices Act</i> of the United States, as amended and supplemented, inasmuch as they apply and do not contradict current legislation in Italy. The Institution and its clinical and administrative divisions undertake to cooperate in good faith, to the extent permitted by the Italian legislation referred to above, with Sponsor's staff and management in order to facilitate the full, proper performance of its obligations and the implementation of the operating procedures imposed by the Sponsor for this purpose.</p> <p>12.3 Pursuant to and in accordance with Law No. 190 of 06 November 2012 ("Anti-Corruption Law"), as modified, Institution declares that it has adopted a Three-Year Plan for Preventing</p>
---	---





<p>il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.</p> <p>Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice Etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web <a href="https://www.pfizer.com/purpose/transparency/code-of-conduct">https://www.pfizer.com/purpose/transparency/code-of-conduct</a>.</p> <p>12.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra Parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.</p> <p>12.5 La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.</p> <p>12.6 La violazione di quanto previsto dal presente articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.</p> <p><b>Art. 13 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto</b></p>	<p>Corruption.</p> <p>the Sponsor declares that it has adopted its own Code of Conduct, which can be viewed at the web page <a href="https://www.pfizer.com/purpose/transparency/code-of-conduct">https://www.pfizer.com/purpose/transparency/code-of-conduct</a></p> <p>12.4 The Institution and the Sponsor both undertake to notify the other party immediately when it learns of any breach of this article and to make all information and documentation available for the appropriate verifications.</p> <p>12.5 The CRO and the Sponsor may disclose the terms and conditions of this Agreement, or any of its amendments, for any lawful purpose within the limits of the data processing legislation.</p> <p>12.6 A breach of this Article's provisions constitutes a material breach of this Agreement pursuant to and for the effects of Art. 1456 of the Italian Civil Code, thus compromising the fiduciary relationship between the Parties.</p> <p><b>Art. 13 - Transfer of rights, Contract Assignment and Sub-Contracting</b></p>
---	--



<p>13.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.</p> <p>Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.</p>	<p>13.1 This Agreement is fiduciary in nature, and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract it to any third party without the prior written consent of the other Party.</p> <p>Each Party agrees that the other Party may assign and/or transfer some or all of its rights and obligations, as derived directly or indirectly from the signing of this Agreement, to a successor or affiliated company or to any third party, as long as the assignee agrees to all the terms and conditions of this Agreement. Any transfer of rights in the absence of the foregoing conditions shall be void as if it had never happened.</p>
<p>13.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento al presente Contratto. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.</p>	<p>13.2 This Agreement does not required amended should the Institution change its name. The Institution shall nevertheless notify the Sponsor/CRO of promptly of any such change in name.</p>
<p><b>Art. 14 - Oneri fiscali</b></p>	<p><b>Art. 14 - Taxes</b></p>
<p>14.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n.</p>	<p>14.1 This Agreement is signed by digital signature pursuant to Article 24 of D. Lgs. 82/2005, in accordance with the provisions of Art. 15, paragraph 2-bis of Law No. 241/1990,</p>



<p>241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. Imposta di bollo assolta in modo virtuale ai sensi dell'art.15 DPR 642/72 con autorizzazione 153499/2016 del 18 ottobre 2016 dell'Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2.</p> <p>14.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.</p> <p><b>Art. 15 Legge regolatrice e Foro competente</b></p> <p>15.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.</p> <p>15.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà</p>	<p>as added by Art. 6, Decree Law No. 179 of 18/10/2012, converted to Law No. 22 of 17/12/2012. The taxes and fees related to the entry into this Agreement, including stamp duty on the original digital file as per Art. 2 of the Table in Exhibit A – fee basis I of DPR (<i>Decreto del Presidente della Repubblica</i> [Presidential Decree]) No. 642/1972 and the recording fee, shall be paid in compliance with the applicable legislation. Duty Stamps virtually paid pursuant to art.15 DPR 642/72 with authorization N. 153499/2016 dated 18 October 2016 by the Tax Agency – Ufficio Territoriale Milano 2</p> <p>14.2 . Pursuant to Art. 7-ter of DPR No. 633/1972, as modified, contractual services shall be invoiced without applying VAT, due to lack of the territoriality precondition.]</p> <p><b>Art. 15 Governing Law and Jurisdiction</b></p> <p>15.1 This Agreement is subject to the law of the Republic of Italy.</p> <p>15.2 The court of the place of entry into this Agreement shall enjoy sole jurisdiction for any disputes that arise in relation to the interpretation, application and performance of</p>
--	---



<p>competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del presente Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.</p>	<p>this Agreement, without prejudice to the Parties' commitment to first attempt to reach an out-of-court settlement.</p>
<p>Il presente Contratto è predisposto sia in lingua italiana che in lingua inglese; in caso di discrepanza tra le due versioni, prevarrà la versione in lingua italiana.</p>	<p>This Agreement is prepared both in Italian and in English; in case of discrepancy between the two versions, the Italian version will prevail</p>
<p>Letto, confermato e sottoscritto digitalmente</p>	<p>Read, confirmed and digitally signed</p>
<p><b>Per il Promotore</b> Il Procuratore Dott.ssa Elena Colombi</p>	<p><b>For Sponsor</b> Attorney-in fact Dr. Elena Colombi</p>
<p>_____ Firma</p>	<p>_____ Signature</p>
<p><b>Per l'Ente</b> Il Direttore Generale Dott. Stefano Manfredi</p>	<p><b>For Institution</b> General Director Dr Stefano Manfredi</p>
<p>_____ Firma</p>	<p>_____ Signature</p>



<p>Per presa visione ed accettazione Lo Sperimentatore principale Dott.ssa Marina Chiara Garassino</p> <hr/> <p>Firma</p> <p>Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile</p> <p><b>Per il Promotore</b> Il Procuratore Dott.ssa Elena Colombi</p> <hr/> <p>Firma</p> <p><b>Per l'Ente</b> Il Direttore Generale Dott. Stefano Manfredi</p> <hr/>	<p>For taking note and acceptance The Principal Investigator Dr Marina Chiara Garassino</p> <hr/> <p>Signature</p> <p>The Parties mutually acknowledge that every part of this Agreement has been accepted and, therefore, that none of the provisions of Article 1341 of the Italian Civil Code shall apply.</p> <p><b>For Sponsor</b> Attorney Dr. Elena Colombi</p> <hr/> <p>Signature</p> <p><b>For Institution</b> General Director Dr Stefano Manfredi</p> <hr/>
---	--



<p>Firma</p> <p>Per presa visione ed accettazione</p> <p>Lo Sperimentatore principale</p> <p>Dott.ssa Marina Chiara Garassino</p> <hr/>	<p>Signature</p> <p>For taking note and acceptance</p> <p>The Principal Investigator</p> <p>Dr Marina Chiara Garassino</p> <hr/>
<p>Firma</p>	<p>Signature</p>



ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO AL CONTRATTO ECONOMICO	APPENDIX A – BUDGET APPENDED TO THE ECONOMIC AGREEMENT
<p>Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato al Contratto economico.</p>	<p>The following is an outline of the information to be included in the Budget attached to the economic Agreement.</p>
<p><b>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</b></p>	<p><b>A1. Information identifying the Trial</b></p>
<p>- Titolo Protocollo: "PHAROS : Studio di fase 2, in aperto su Encorafenib + Binimetinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione BRAF V600E "</p>	<p>- Protocol Title; PHAROS: A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer</p>
<p>- Numero Eudract: 2019-000417-37</p>	<p>- EudraCT Number; 2019-000417-37</p>
<p>- Fase della Sperimentazione :2</p>	<p>- Trial Phase;2</p>
<p>- Codice Protocollo, Versione e data, Array 818-202 versione 2.0 del 03 ottobre 2019</p>	<p>- Protocol Code, Version and Date; Array 818-202 version 2.0 dated October 3, 2019</p>
<p>- Promotore: Array BioPharma Inc., based in 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA</p>	<p>- Sponsor · Array BioPharma Inc., based in 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA</p>
<p>- CRO: PPD Global Ltd with registered offices in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK, VAT registration number and tax code GB 443 0878 47</p>	<p>- CRO PPD Global Ltd with registered offices in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK, VAT registration number and tax code GB 443 0878 47,</p>
<p>- Sperimentatore principale: Dott.ssa Marina Chiara Garassino, Responsabile s.s. Oncologia Medica Toraco-Polmonare</p>	<p>- Principal Investigator Dr Marina Garassino s.s. Oncologia Medica Toraco-Polmonare, Fondazione IRCCS Istituto</p>



<p>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Via Venezian, 1 - 20133 Milano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Numero di pazienti previsti a livello internazionale/nazionale (40) e nel centro (5) (l'arruolamento è di tipo competitivo)</li> <li>- Durata della Sperimentazione: 24 mesi</li> </ul> <p><b>A 2. Oneri e compensi</b></p> <p><b>Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nella Sperimentazione</b></p> <p>Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In accordo all'art. 4 tutti i Medicinali Sperimentali e/o di ogni altro Materiale in Sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa verranno forniti gratuitamente dal Promotore affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).</li> <li>- Compenso lordo a paziente incluso nella Sperimentazione: € 4.480,98 + IVA se applicabile in accordo al Budget inserito come Allegato C che include tutti i dettagli specifici della Sperimentazione (fasi economiche intermedie, costi addizionali, ecc)</li> <li>- e</li> <li>1 • costi amministrativi generali, costi</li> </ul>	<p>Nazionale Tumori, Via Venezian, 1 , 20133 Milano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of patients expected at the international/national (40), and site levels ( 5) (<i>enrolment is competitive</i>);</li> <li>- Duration of the Trial: 24 months</li> </ul> <p><b>A2. Fees and compensation</b></p> <p><b>Part 1 - Fixed fees and Compensation per patient included in the Trial</b></p> <p>Includes, but is not limited to:</p> <p>According to the article 4 all the Investigational Medicinal Product(s) will be provided to the Institution by the Sponsor free of charge as well as any other materials necessary to perform the Trial (hereinafter "Materials"). so as not to subject the NHS to additional costs (diagnostics kits, medical devices, etc.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gross compensation per patient included in the Trial: € 4.480,98 + VAT if applicable according to the budget inserted as Attached C that includes all the specific Trial details (intermediate steps, additional costs etc )</li> </ul> <p>and</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- General administrative costs, costs incurred</li> </ul>
---	---





<p>sostenuti dalla s.c. Farmacia per la gestione dei Materiali Sperimentali oggetto della Sperimentazione.</p> <p><b>Mancate qualificazioni allo screening:</b></p> <p>L'Ente sarà pagato per due (2) "Mancate Qualificazioni allo screening" (come in seguito definite) ogni (1) soggetto randomizzato. L'Ente sarà rimborsato in base alla procedura, effettivamente eseguita al costo della visita di screening, oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e di laboratorio, le cui tariffe sono previste nel Budget, per un massimo di sei (6) mancate qualificazioni allo screening. Eventuali ulteriori compensi richiederanno l'approvazione del Promotore. Ai fini del presente Contratto, con il termine "mancata qualificazione allo screening" si intende qualsiasi soggetto che inizialmente sembra soddisfare i criteri di screening preliminare, sottoscrive il modulo di consenso informato, completa la visita di screening preliminare e/o di screening, ma non viene randomizzato nella Sperimentazione. Il pagamento per le "Mancate qualificazioni allo screening" sarà effettuabile all'Ente previa ricezione di fatture corrette e dettagliate.</p>	<p>by the pharmaceutical service for the management of the drug (s) subject of the Trial</p> <p><b>Screen Failures:</b> The Institution will be paid for Two (2) Screen Failure (as defined below) for every One (1) subject(s) who is/are randomized. Institution will be reimbursed a per procedure basis in accordance listed rates and procedures actually performed at the cost of the screening visit, in addition to the amounts for diagnostic-instrumental and laboratory activities in the Budget for a maximum of Six (6) screen failures. Any further compensation will require Sponsor approval. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean any subject, who initially appears to meet the criteria for pre-screening, signs the informed consent form, completes the pre-screening and/or screening visit but does not randomize into the Trial.</p> <p>Payment for Screen Failures will be payable to Institution based upon the receipt of correct and itemized invoices</p>
--	---



<p><b>Visite non programmate:</b> Una visita non programmata indica una visita del soggetto, non espressamente prevista nel Protocollo, che sia comunque necessaria ai fini della Sperimentazione. Le visite non programmate saranno rimborsate in base alla procedura conformemente alle tariffe indicate nel Budget. Nel caso in cui una procedura necessaria dal punto di vista medico non sia inclusa nel Budget, l'Ente deve ricevere la preventiva approvazione scritta prima dell'esecuzione di tale procedura. L'importo del compenso per una procedura non inclusa nel Budget sarà approvato al momento dell'approvazione scritta.</p> <p><b>Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario</b></p> <p>- Dettaglio dei costi aggiuntivi sono inseriti nell'Allegato C (gli importi indicati relativi alle prestazioni potranno subire aggiornamenti e revisioni a seguito di atti/disposizioni adottati dalla Regione Lombardia e che trovano applicazione dalla data di decorrenza dagli stessi atti):</p> <p><b>A 3. Copertura assicurativa:</b></p> <p>- Polizza No. 891569 approvata dal</p>	<p><b>Unscheduled Visits:</b> An unscheduled visit means a Study subject visit which is not expressly set forth in the Protocol, but is otherwise required for the Study. Unscheduled visits will be reimbursed on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in Budget. In the event a medically necessary procedure is not included in the Budget, Institution must receive prior written approval before procedure is performed. Amount of compensation for a procedure not included in Budget will be approved at the time written approval is provided.</p> <p><b>Part 2 Additional Costs for Instrumented and/or Laboratory Tests to be Performed Based on the Rate Card</b></p> <p>- <i>Add-on Cost Details are inserted in the Attachment C (the stated amounts for services may be updated and revised as a result of acts/provisions adopted by the Lomabardia Region and shall apply from the effective date of said provisions):</i></p> <p><b>A 3. Insurance Coverage:</b></p> <p>- Policy No. 891569 approved by the Ethics</p>
---	---



<p>Comitato Etico, con la AIG Europe S.A e conforme a quanto previsto dalla legge italiana</p> <p><b>A4. Liquidazione e fatture</b></p> <p>- <b>Fatture:</b> Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni dalla data di ricezione di una fattura valida</p> <p>Le fatture saranno elaborate ogni tre (3) mesi. Tutte le fatture originali relative alla Sperimentazione devono essere presentate per il rimborso a PPD (e devono fare riferimento a PPD come destinatario della fattura) al seguente indirizzo e devono includere il dettaglio corretto di tutti gli importi, la documentazione di supporto e un numero di riferimento del centro per la fattura:</p> <p><b>PPD Global Ltd</b></p> <p>Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GQ</p> <p>Le fatture dovranno riportare il numero di partita IVA di PPD Global Limited: GB 443 0878 47</p> <p>E inviata a: E-mail (indirizzo preferenziale): <a href="mailto:InvestigatorPayments@ppdi.com">InvestigatorPayments@ppdi.com</a></p> <p><b>Costo per soggetto:</b> I pagamenti saranno effettuati ogni tre (3) mesi in EURO e si</p>	<p>Committee, with the company AIG Europe S.A and compliant to what is foreseen by Italian Low. .</p> <p><b>.A4. Settlement and Invoices</b></p> <p>- <b>Invoices:</b> The compensation must be paid within 30 days from the date of receipt of a valid invoice</p> <p>- Invoices will be processed every three (3) months. All original invoices pertaining to the Trial must be submitted for reimbursement to PPD (and must reference PPD as the invoicee) at the following address and shall include a correct itemization for all fees, supporting documentation, and a site invoice reference number:</p> <p><b>PPD Global Ltd</b></p> <p>Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GQ</p> <p>Invoices should quote PPD Global Limited's VAT number: GB 443 0878 47</p> <p>And sent to: Email (preferred): <a href="mailto:InvestigatorPayments@ppdi.com">InvestigatorPayments@ppdi.com</a></p> <p>- <b>Cost Per Subject:</b> Payments will be made every three (3) months in EURO and will be</p>
--	--



<p>baseranno sulle visite completate inserite nelle Schede di raccolta dati elettroniche (eCRF) dei soggetti e sul ricevimento di fattura corretta e dettagliata. Un paziente completato e valutabile è definito come segue: (i) tutte le procedure devono essere eseguite secondo il Protocollo e le linee guida di buona pratica clinica (GPC) definite dall'ICH, (ii) un paziente sarà incluso solo in base ai criteri di inclusione/esclusione e (iii) tutti i dati saranno documentati con precisione e completezza. Nel caso in cui un soggetto non completi tutte le visite, come specificato nel Protocollo, la CRO sarà esclusivamente obbligata a effettuare il pagamento per tale soggetto pro-rata, per visita completata e in base alla eCRF.</p> <p><b>Pagamento a saldo:</b> Il pagamento a saldo sarà corrisposto al completamento della visita di chiusura e al ricevimento di quanto segue: (i) tutta la documentazione della Sperimentazione, (ii) la contabilità dei Materiali Sperimentali non utilizzati, (iii) tutte le eCRF compilate e corrette ed eventuali quesiti e (iv) eventuali richieste di chiarimenti formulate dalla CRO o dal Promotore per quanto riguarda i dati o i documenti della</p>	<p>based on completed visits entered in the subject electronic case report forms (eCRFs) and receipt of correct and itemized invoice. A complete and evaluable patient is defined as follows: (i) all procedures must be performed according to the protocol and ICH GCP guidelines, (ii) a patient will only be included according to the inclusion/exclusion criteria, and (iii) all data are documented accurately, completely. In the event that a patient does not complete all visits as specified in the Protocol, CRO shall only be obligated to make payment for such patient on a pro-rated, completed visit, and eCRF basis.</p> <p><b>Final Payment:</b> The final payment will be payable upon completion of the close-out visit and upon receipt of the following: (i) all Trial documentation, (ii) the accountability of all unused Trial Drug, (iii) all completed and correct eCRFs/queries and (iv) any clarification requests made by CRO or Sponsor regarding Trial data or records.</p>
--	---



<p>Sperimentazione. L'Ente avrà trenta (30) giorni di tempo dal ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze nei pagamenti verificatesi nel corso della Sperimentazione.</p> <p>Per garantire il pagamento, tutti i costi dovranno essere fatturati entro un mese dalla conclusione della Sperimentazione.</p> <p>Non saranno prese in considerazione altre richieste di finanziamento senza il preventivo consenso scritto del Promotoreo di PPD.</p>	<p>Institution will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Trial.</p> <p>All costs should be invoiced within one month of termination of the Trial to ensure payment.</p> <p>No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of Sponsor or PPD.</p>
---	--



Allegato B	Attachment B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dato Personale:</b> qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile ("Interessato"); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;</li> <li>• <b>Trattamento</b> - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati ed applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Personal Data</b> - any information about an identified or identifiable natural person ("data subject"); a natural person is considered to be identifiable if they can be identified, directly or indirectly, by specific reference to an identifier such as a name, identification number, information about a location, an online identifier, or one or more characteristic features of his/her physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural, or social identity;</li> <li>• <b>Processing</b> - any operation or set of operations, performed with or without the help of automated processes, and applied to personal data or sets of personal data, such as collection, recording, organisation, structuring, storage, adaptation or modification, extraction, consultation, use, communication by transmission, disclosure or any other form of disclosure, comparison, or interconnection, restriction, deletion or destruction;</li> </ul>



<p>cancellazione o la distruzione;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pseudoanonimizzazione</b> – il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative tese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;</li> <li>• <b> Titolare del trattamento</b> – la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità ed i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità ed i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati Membri;</li> <li>• <b> Responsabile del trattamento</b> – la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pseudonymisation</b> - the processing of personal data so that the data can no longer be associated with a specific data subject without using additional information, provided that such additional information is kept separately and subject to technical and organisational measures to ensure that such personal data cannot be associated with an identified or identifiable natural person;</li> <li>• <b>Data Controller</b> - the natural or legal person, public authority, service or other body that, singly or jointly with others, determines the purposes and means of personal data processing; when the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law, the controller or the specific criteria that apply to this designation may be determined by Union or Member State law;</li> <li>• <b>Data Processor</b> - the natural or legal person, public authority, service or other body that processes personal data on</li> </ul>
--	---



<p>tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consenso dell'interessato</b> – qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;</li> <li>• <b>Violazione dei dati personali</b> – la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;</li> <li>• <b>Dati relativi alla salute</b> – i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</li> <li>• <b>Dati genetici</b> – i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla</li> </ul>	<p>behalf of the controller;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consent of the data subject</b> - any specific, informed, and unambiguous expression of free will by the data subject, by means of which they express their consent, in the form of a statement or an unambiguously affirmative action, for their personal data to be processed;</li> <li>• <b>Personal Data Breach</b> - a breach of security that accidentally or wrongly results in the destruction, loss, modification, unauthorised disclosure, or access to personal data being transmitted, stored, or otherwise processed;</li> <li>• <b>Health Data</b> - personal data regarding the physical or mental health of a natural person, including the provision of healthcare services which, by nature, reveal information about their health condition;</li> <li>• <b>Genetic Data</b> - personal data relating to the inherited or acquired genetic characteristics of a natural person that provide unambiguous information about said natural</li> </ul>
--	--





<p>fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Campione biologico</b> – ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;</li> <li>• <b>Sponsor/Promotore</b> – la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;</li> <li>• <b>CRO</b> – organizzazione di Ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;</li> <li>• <b>Monitor</b> – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo Sponsor/CRO;</li> <li>• <b>Auditor</b> – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo Sponsor / CRO.</li> </ul>	<p>person's physiology or health, and especially when resulting from the analysis of a biological sample of the individual concerned;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biological Sample</b> - any sample of biological material from which a genetic data characterisation of an individual may be extracted;</li> <li>• <b>Sponsor</b> - the person, company, institution, or organisation responsible for initiating, managing and/or funding a clinical trial;</li> <li>• <b>CRO</b> – a contract research organisation to which the Sponsor may entrust some or all of its clinical trial responsibilities;</li> <li>• <b>Monitor</b> – the Trial Monitor identified by the Sponsor/CRO;</li> <li>• <b>Auditor</b> – the party responsible for auditing the implementation of the Trial, as an integral part of quality assurance, as identified by the Sponsor/CRO.</li> </ul>
---	---



## Allegato C / Attachment C

s.c. RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA / DIAGNOSTIC AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY Unit			
Codice/Code	Prestazioni/Procedures	€ per Sponsor	
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO / MRI single district w and without Contrast	€ 450.00	in alternativa alla TC/ As an alternative to CT
88.91.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO/ MRI Brain and Brain stem w/ and without Contrast	€ 400.00	Allo screening e se clinicamente indicato/ At screening and if clinically indicated
	T.C. singolo distretto/CT single district	€ 280.00	se clinicamente indicato// If clinically indicated
73182	T.C. 3 distretti Senza E con mdc/ CT 3 districts with and without contrast	€ 576.00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol
73184	T.C. 4 distretti senza e con mdc/ CT 4 districts with and without contrast	€ 720.00	se clinicamente indicato// If clinically indicated
73186	T.C. 5 distretti senza e con mdc/ CT 5 districts with and without contrast	€ 800.00	se clinicamente indicato// If clinically indicated
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia/ Ecoguided percutaneous biopsy	€ 400.00	Allo screening/ at the screening
3469	Biopsia Percutanea Con Tac/ Percutaneous biopsy with CT	€ 600.00	
16	Allestimento CD anonimo/ Anonymous CD preparation	€ 120.00	per revisione centralizzata /In compliance with protocol

COSTI ALBERGHIERI/ HOSPITALITY COSTS			
Codice/Code	Prestazioni/Procedures	€ per Sponsor	
2001	Degenza per giorno/ Hospitalization – per day	€ 500.00	da prevedere in caso di biopsia e/o SAE / in case of biopsy or SAE
2001	Degenza per giorno/ Hospitalization – per day	€ 500.00	Per prelievi PK C1 e C2



ANALISI CLINICHE/ CLINICAL ANALYSIS		
Codice/Code	Prestazioni/procedures	€ per Sponsor
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO/ Venous Blood Draw	€ 7,25
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)/ Blood count	€ 10,18
	<b>EMATOLOGIA/ Haematology</b>	€ 17,43
		se eseguiti localmente/ If made locally

90.05.1	Albumina [S/U/Du/liquido biologico]/ Albumin [S/U/Du/biological fluid]	€ 7,25
90.23.5	(Falc) Fosfatasi Alcalina (Alp) / (Falc) Alkaline Phosphatase (Alp)	€ 4,35
90.04.5	(Alt) Transaminasi Gpt (Alt)/ (Alt) Transaminase Gpt (Alt)	€ 4,35
90.09.2	(Ast) Aspartato Aminotransferasi (Ast)/ (Ast) Aspartate aminotransferase (Ast)	€ 4,35
90.06.4	(Ami) Amilasi / Amylase	€ 7,25
90.10.2	Bicarbonati (Idrogenocarbonato)/ Bicarbonates (Hydrogen carbonate)	€ 2,93
90.11.4	(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]/ (Ca) Total Calcium [S/U/Du]	€ 4,35
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	€ 5,80
90.30.2	Lipasi /Lipase	€ 10,18
90.16.3	(Crea) Creatinina	€ 4,35
90.13.3	(Cl) Cloruro (S/U/DU/liquido Biologico)/ (Cl) Chloride (S/U/DU/biological fluid)	€ 4,35
90.15.4	(Cpk) Creatinchinasi (Cpk O Ck)/ (Cpk) Creatinine phosphokinase (Cpk O Ck)	€ 5,80
90.37.4	Potassio/ Potassium	€ 4,38
90.40.4	(Na) Sodio/(Na) Sodium	€ 4,35
90.32.5	(Mg) Magnesio Totale(S/U)	€ 5,80
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata/ Bilirubin total + direct + indirect	€ 4,63
90.38.5	Proteine/ Proteins	€ 4,35
90.43.5	(Uric) Urato [S/U/Du]	€ 4,35
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)/ (Gli) Glucose (S/P/U/Du/biological fluid)	€ 4,35
90.29.2	(Ldh) Lattato Deidrogenasi/(Ldh) Lactate Dehydrogenase	€ 3,50
90.44.1	Urea [S/P/U/Du/LB]/	€ 4,35

Istituto Nazionale Tumori \_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007  
 Protocol Array818-202 Confidential  
 Approved for signature 02July2020 BS

60



<b>BIOCHIMICA/Biochemistry</b>	<b>€ 105,37</b>	se eseguiti localmente/ if made locally
--------------------------------	-----------------	---

90.76.1	(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale (Ptt)/ (Ptt) partial thromboplastin time (Ptt)	€ 7.25	
90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)/ (Pt) Prothrombin Time (Pt)	€ 6.60	
	<b>COAGULAZIONE/ Total coagulation</b>	<b>€ 13.85</b>	se eseguiti localmente/ if made locally

90.27.5	Test di gravidanza: Gonadotropina corionica BHCG/ Pregnancy test: chorionic gonadotropin BHCG	€ 32.50	se eseguiti localmente/ if made locally
90.27.3	Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinarial/ Pregnancy test: urine chorionic gonadotropin	€ 17.15	se eseguiti localmente/ if made locally

90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico/ Urine – chemical-physical and microscopic exam	€ 5.80	se eseguiti localmente/ if made locally
---------	---	--------	---

90.15.5	CREATINCHINASI ISOENZIMA MB (CK-MB)	4,86	se CK $\geq$ 3xULN da ripetere ogni settimana/ if CK $\geq$ 3xULN repeat each week
90.16.3	(Crea) Creatinina	4,35	
90.33.5	Mioglobina	9,57	

FARMACIA / PHARMACY Unit			
Codice/Code	Prestazioni/procedures	€ per Sponsor	
1050	Contabilità/Gestione farmaco fino a 10 pz e Max 2 farmaci/ Accountability/Drug management up to 10 pcs and 2 drugs	€ 1,000.00	una tantum alla firma del contratto/ one-time payment at the signing of the contract
1040	Gestione IWRS/ IWRS management ( only receipt confirmation	€ 250.00	
1057	Assegnazione Manuale	€ 30.00	per singola dispensazione- solo in caso di indisponibilità del sistema IWRS /for single administration - only in case of unavailability of the IWRS system

Istituto Nazionale Tumori \_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007

Protocol Array818-202

Confidential

61

Approved for signature 02July2020 BS

1067	Dispensazione farmaco orale	€ 30.00	a dispensazione / drug administration for each
1068	Eventuale distruzione farmaco residuo/scaduto/ drug destruction (unused/expired drug)	€ 100.00	A procedura, se non ritirato dall Sponsor solo previo accordo con la Farmacia. Si intende Avvio alla Distruzione
1070	Gestione Logistica del CREDO box se non ritirato entro 24 h e con prenotazione assicurata da Sponsor	€ 200.00	Fatturazione annuale se applicabile/ Annual invoicing if applicable
1071	Gestione Logistica del CREDO box se non ritirato entro 24 h Gestione con corriere da parte della farmacia	€ 500.00	Fatturazione annuale se applicabile/ Annual invoicing if applicable

LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1/ PHARMACOLOGY LABORATORY OF THE MEDICAL ONCOLOGY 1 Unit			
Codice/ Code	Prestazioni/procedures	€ per Sponsor	
9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici/ management of materials and biological sample storage - one time	€ 500.00	Una tantum alla firma del contratto/ <i>One-time payment at signing of the contract</i>
9057	Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale/ Preparation and shipment of tumor tissue to centralized lab	€ 20.00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol
9056	Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab centralizzato di campione per Farmacocinetica prelievo singolo/multipli (per ogni time point)/ Plasma/Serum Separation, Biological Fluids, sample preparation and shipment to centralized lab of sample for Pharmacokinetics single/multiple (for each timepoint)	€ 25.00	PK samples
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica/ Preparation and shipment of full blood to Lab for Haematology/Pharmacogenetics	€ 20.00	Ematologia e Genetica / Genetic and hematology
9051	Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio E Lab Centralizzato Di Campione Per Biochimica+Coagulazione+Urostick/ Plasma/Serum Separation, Biological Fluids, sample preparation and shipment to centralized lab of sample for Biochemistry + Coagulation + Urine stick	€ 30.00	in accordo al protocollo/according to the protocol

Istituto Nazionale Tumori \_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007

Protocol Array818-202

Confidential

62

Approved for signature 02July2020 BS



9052	Separazione Plasma/Siero, Fluidi Biologici, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Biomarker/Ctc/Anticorpi/Farmacodinamica/ Plasma/Serum Separation, Biological Fluids, sample preparation and shipment to centralized lab of sample for Biomarker/Ctc/Antibodies/Pharmacodynamics	€ 30.00	Virologia e BHCG/ Virology and BHCG
9054	Separazione Linfociti per ogni timepoint/Lymphocyte separation for each timepoint	€ 50.00	Pbmc
9053	Separazione Plasma, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Dna Circolante/ Plasma separation, samples preparation and shipment to Central Lab of Sample for Circulating DNA sample	€ 30.00	DNA Circolante / Circulating DNA sample

s.s.d. CARDIOLOGIA/ CARDIOLOGY Unit			
Codice/Code	Prestazioni/Procedures	€ per Sponsor	
88.72.2	Ecocolordopplergrafica cardiaca / Color Doppler echocardiogram (ECHO)	€ 130.00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol
X0391	ECG in triplicato con intervalli / ECG in triplicate with intervals	€ 120.00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol
8952I	ECG Con Intervalli / ECG with intervals	€ 90.00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol

s.c. ENDOSCOPIA E CHIRURGIA ENDOSCOPICA/ ENDOSCOPY AND ENDOSCOPIC SURGERY Unit			
Codice/ Code	Prestazioni/ Procedures	€ per Sponsor	
33.24	Broncoscopia con biopsia/ Bronchoscopy with Biopsy	€ 350.00	allo screening/ at screening

s.c. ANATOMIA PATOLOGICA / ANATOMICAL PATHOLOGY Unit			
Codice/ code	Prestazioni/procedures	€ per Sponsor	
186	Materiale da inviare allo Sponsor per lo svolgimento di indagini traslazionali/ Material block to be sent to the Sponsor for translational analysis conduction	€ 100.00	in alternativa alle sezioni/ in alternative to the sections
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione /	€ 20,00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol
183	Esame istologico (inclusione unica)/ Histological examination (single inclusion)	€ 250.00	se clinicamente inditato

Istituto Nazionale Tumori \_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007

Protocol Array818-202

Confidential

63

Approved for signature 02July2020 BS



184	Esame istologico (inclusioni multiple)/ Histological examination (multiple inclusion)	€ 500.00	se clinicamente inditato
-----	--	----------	--------------------------

CONSULTI/ CONSULTATIONS			
Codice/Code	Prestazioni/Procedures	€ per Sponsor	
89.01.7	Consulto dermatologico/ Dermatologic consultation	€ 200.00	in accordo al protocollo/ In compliance with protocol

MEDICINA NUCLEARE/ NUCLEAR MEDICINE			
Codice/ Code	Prestazioni/Procedures	€ per Sponsor	
92.05.4	Angiocardiocintigrafia all'equilibrio (studi multipli del pool ematico cardiaco all'equilibrio, a riposo e durante stimolo - fisico o farmacologico -, studio del movimento di parete e frazione di eiezione, analisi quantitativa)- <b>MUGA</b> /Angiocardiocintigraphy at equilibrium (multiple studies of cardiac blood balance at rest, at rest and during stimulation - physical or pharmacological -, study of wall movement and ejection fraction, quantitative analysis) - <b>MUGA</b>	€ 277.11	in alternativa a ecocoldopplergrafia/ in alternative to

OCULISTICA/OPHTHALMOLOGY			
Codice/code	Prestazioni/procedures	€ per Sponsor	
95.02	Visita oculistica/ eye examination	€ 200,00	
95.06	Acuità Visiva/visual acuity	€ 30,00	
95.11	Foto del Fondo Oculare/ fundus photo	€ 80,00	
9706	Tonometria Inclusa Nella Prima Visita/Tonometry Included In The First Visit	€ 47,50	
97.07	Slit-Lamp Test	€ 47,50	
95.09.1	Fondoscopia Diretta e Indiretta/Direct and Indirect Fundoscopy	€ 50,00	
9705	Tomografia Ottica a Coerenza Di Fase/Phase Coherence Optical Tomography	€ 235,00	
9704	Studio della sensibilità al colore/Study of color sensitivity	€ 30,00	
<b>Totale OCULISTICA/Ophthalmology Total</b>		<b>€ 720,00</b>	<b>in accordo al protocollo</b>

ATTIVITA' GESTIONE STUDIO / STUDY MANAGMENT ACTIVITY			
Codice/Code	Prestazioni/procedures	€ per Sponsor	
1001	Compenso Forfettario per l'attività di start-up / Flat rate compensation for start up activities	€ 500.00	una tantum alla firma del contratto/ One time upon

Istituto Nazionale Tumori \_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007  
Protocol Array818-202 Confidential  
Approved for signature 02July2020 BS



	Compenso Forfettario per attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti dalla legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione (Trial Master files, CRFs ecc)/ <b>Flat rate for the activity of management and storage of material needed for Clinical Trial execution (Trial Master files, CRFs ecc) in compliance with the regulation</b>	€ 500.00	<i>contract signature</i>
1002			
1007	Attivazione studio (Prestudy e attività complementari) / Study Activation	€ 250.00	
1009	Attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno, per ogni anno /Storage activity after the tenth year, for each year	€ 100.00	
1004	Chiusura studio (riconciliazione dati ) una tantum	€ 250,00	<i>da corrispondere alla close out/ to be paid at the close-out visit</i>
1003	<b>Study coordinator</b>	<b>€ 70.00</b>	<b><i>a visita/at visit</i></b>
1006	<b>Data Entry</b>	<b>€ 30.00</b>	<b><i>a visita/at visit</i></b>
1006	<b>Infermiere di ricerca</b>	<b>€ 50.00</b>	<b><i>a visita/at visit</i></b>

ATTIVITA' AMMINISTRATIVE/ MANAGMENT ACTIVITIES			
Codice/Code	Prestazioni/procedures		
1013	Predisposizione Contratto	€ 500.00	<i>una tantum alla firma del contratto/ One time upon contract signature</i>
1015	Attività di fatturazione e gestione incassi	€ 500.00	
1014	Predisposizione Emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	€ 250,00	<i>se applicabile/if applicable</i>

	Italy
Visit Name	Overall Cost
Screening	472,65
Cycle 1, Week 1	384,10
Cycle 1, Week 3	190,90
Cycle 2, Week 5	432,40
Cycle 3, Week 9	432,40
Cycle 4, Week 13	432,40
Cycle 5, Week 17	432,40
Cycle 6, Week 21	432,40
Subsequent Cycle 7+, Week 25+	432,40
EOT	363,40
Safety Follow-up	361,10
Survival Follow-up	114,43
<b>Total Cost Per Completed Patient</b>	<b>4.480,98</b>

Istituto Nazionale Tumori \_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007  
 Protocol Array818-202 Confidential  
 Approved for signature 02July2020 BS





Administrative Procedures	Selected Cost	Screening		Treatment Period						Post Treatment Period			Total			
		Day -28 to -1		Cycle 1		Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	* Subsequent Cycle 7+	Safety Follow-up 30 Days		Survival Follow-up Q12W		
		Day 1	Day 15	Day 1	± 3D	Day 1	± 3D	Day 1	± 3D	Day 1	± 3D	Day 1		± 3D	EOT	± 3D
Informed Consent	48,00															48,00
Inclusion/Exclusion Criteria	28,00															28,00
Prior/concomitant medication	24,00			24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	264,00
Contact IWRS	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Dispense encorafenib (with reminder card) and Disperse binimetinib (with reminder card)	40,00			40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	280,00
Assess study treatment compliance	20,00			20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	140,00
Document subsequent therapies	20,00															40,00
Survival status	20,00															40,00
Tumor tissue sample	0,00															0,00
Tumor tissue sample shipping and handling	0,00															0,00
Initial Physical Exam to include Demography and medical history, Local documentation of BRAFV600E mutation status, and Vital Signs.	85,00															85,00
Follow up Physical Exam to include Vital Signs	66,00			66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	594,00
Dermatologic exam	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
ECOG performance status	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Full ophthalmic exam	EXT															EXT
Visual acuity exam	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Triplicate 12-lead ECG	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Single 12-lead ECG	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
ECHO	0,00															0,00
Tumor radiographic assessment: Chest CT Scan	0,00															0,00
Tumor radiographic assessment: Abdomen, Pelvis CT Scan	0,00															0,00
Tumor radiographic assessment: Head or Brain MRI	0,00															0,00
Tumor Response Criteria, RECIST	0,00															0,00
Adverse event assessment	23,00			23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	253,00
Central Lab Blood Draw to include: Hematology, Chemistry, Coagulation, and HBV and HCV serology testing and HIV where applicable	42,00			42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	420,00
Central Lab Shipping and Handling	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Urinanalysis	0,00															0,00
Central Lab Blood Draw to include PK assessments	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Central Lab Blood Draw to include ctDNA blood sample	42,00			42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	42,00	336,00
<b>NON-PROCEDURES</b>																
Internal Costs	119,00			119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	1.368,50
Study Coordinator Fee Per Visit	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Pharm Disp p/visit (simple)	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
<b>TOTALS SUMMARY</b>																
Total per visit (excluding OH)	15,00%	411,00	334,00	166,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	376,00	3.896,50
Overhead at 15%		61,65	50,10	24,90	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	56,40	584,48
Total per visit (including OH)		472,65	384,10	190,90	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	432,40	4.480,98
Total per Study Subject																

\* A Additional Cycle visits after 6 will be paid at the Subsequent Cycle 7+ visit rate

Finalized Template Date: 12 May 2020

Istituto Nazionale Tumori\_AIFA-National template\_PI Garassino\_08/06/2020\_Site# 4007

Protocol Array818-202

Approved for signature 02July2020 BS

