DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 325 DG del 11 AGO 2020

OGGETTO

APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (BELGIO) PER L'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO DI CUI AL PROTOCOLLO N. 1740-HNCG APPROVATO DAL COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA DEL 25 SETTEMBRE 2019 - PROT INT N. 177/19

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 31 pagine di cui 27 pagine di allegati parte integrante
atti n. 1.06.05 - 318/2020
/kp

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL

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:

richiamato 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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), con sede in 83/11 Avenue E. Mounier 1200, Bruxelles (Belgio), ha promosso lo studio clinico dal titolo "Studio randomizzato di fase II su cisplatino più radioterapia rispetto a durvalumab più radioterapia, seguiti da terapia adiuvante con durvalumab, rispetto a durvalumab più radioterapia, seguiti da terapia adiuvante con tremelimumab e durvalumab, nel carcinoma orofaringeo a cellule squamose avanzato a livello loco-regionale (LA-OSCC) HPV-positivo a rischio intermedio", secondo il protocollo di studio n. 1740-HNCG, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della prof.ssa Lisa Licitra, Direttore della s.c. Oncologia medica 3 - Tumori testa – collo in collaborazione con la s.c. Anatomia Patologica 2, con il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1 e con la s.c. Farmacia della Fondazione;

visti
- la documentazione necessaria alla formalizzazione degli accordi contrattuali, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 20 luglio 2020 e depositata in atti al relativo fascicolo;
- il certificato di assicurazione relativo alla polizza assicurativa n. ITLSCQ45789 stipulata da EORTC con la compagnia assicurativa Chubb European Group SE 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 dello studio di cui trattasi;

preso atto del piano di spesa, predisposto dalla prof.ssa Lisa Licitra e pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 29 luglio 2020, nonché delle clausole economiche contenute nella convenzione di cui trattasi:
- il pagamento da parte di EORTC. dei seguenti importi (oltre I.V.A. se e in quanto dovuta), da destinare alla s.c. Oncologia Medica 3 - Tumori testa – collo della Fondazione:
  - € 4.140,00 per ogni paziente completato e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo;
  - € 500,00, quale importo forfettario per l'attività relativa alla fase di start-up;
  - € 500,00, quale importo forfettario per l'attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti della legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione(Trial Master files, CRF etc);

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

- l'ulteriore pagamento del seguente importo (oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta) relativi alle attività di gestione dello studio, da destinare alla s.s.d. Clinical Trials Center:
  - € 500,00, per la gestione del servizio di archivio esterno per il mantenimento dell'ITF e del TMF per i tempi previsti dalla normativa in vigore;
- l'ulteriore pagamento da parte del Promotore degli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali, meglio specificati nella scheda "Attività diagnostico-strumentali", allegata al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale;
- pagamenti effettuati su base trimestrale, a fronte di emissione di regolare fattura;
- previsione di arruolamento presso la Fondazione di un numero di circa 9 pazienti;
- fornitura gratuita, da parte di EORTC, del prodotto oggetto della sperimentazione [Durvalumab], messo a disposizione da AstraZeneca, nonché del materiale necessario per la sua preparazione e gli eventuali test di controllo, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione, per tutta la durata della medesima, la cui conclusione è prevista indicativamente entro dicembre 2024;

considerato che l'approvazione del presente contratto rientra 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 da EORTC pervenuto in data 4 agosto 2020 e sottoscritto digitalmente dallo Sperimentatore Principale in data 5 agosto 2020;

considerato altresì 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,

DETERMINA

1. di approvare il contratto con European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), con sede in 83/11 Avenue E. Mounier 1200, Bruxelles (Belgio), nel testo allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale, per l'esecuzione dello studio clinico di cui al

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

prot. INT 177/19, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della prof.ssa Lisa Licitra, Direttore della s.c. Oncologia medica 3 - Tumori testa – collo della Fondazione;

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 e trattamento dei pazienti, meglio specificati in premessa, sul codice identificativo interno n. Q/19/177, a disposizione della s.c. Oncologia medica 3 - Tumori testa - collo e il restante 10% per "Recupero spese generali", sul codice identificativo interno n. V/11/GEN;
3. in conformità a quanto disposto con determinazione 2 ottobre 2019 n. 406DG, di registrare gli importi correlati allo 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 di gestione studio, sul codice identificativo Q/18/CTC, a disposizione della s.s.d. Clinical Trial Center e il restante 10% per "Recupero spese generali", sul codice identificativo interno V/11/GEN;
4. di dichiarare che gli importi relativi alle attività diagnostico-strumentali previste dal Protocollo di sperimentazione e specificati nell'allegata scheda "Attività diagnostico-strumentali" 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;
5. 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;
6. 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.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Stefano Manfredi

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

Attività diagnostico-strumental (prot. Int 177/19):

Prep.E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica (9050) Separazione Plasma/Siero, E Invio E Lab per Biomarker (9052) Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale (9057) Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote per DNA circolante (9053) Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici (9061) *da eseguire presso il Laboratorio di Farmacologia della s.c. Oncologia Medica 1*	€ 20,00 € 30,00 € 20,00 € 30,00 € 500,00
Blocchetto da inviare allo sponsor *da eseguire presso la s.c. s.c. Anatomia Patologica 2*	€ 100,00

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

2|27

Avenue E. Mounier 83/11
1200 Brussels
Belgium
Tel: +32 2 774 1611
Email: contracts@eortc.org
www.eortc.org

AGREEMENT FOR THE PERFORMANCE OF A STUDY

STUDY NUMBER 1740-HNCG

INVOLVING

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI
(EORTC N° 704)
VIA VENEZIAN 1
IT 20133 MILANO
ITALY

AND

EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER
AVENUE E. MOUNIERLAAN 83/11
B-1200 BRUSSELS
BELGIUM

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DI UNO STUDIO

STUDIO NUMERO 1740-HNCG

TRA

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI
(EORTC N° 704)
VIA VENEZIAN 1
IT 20133 MILANO
ITALIA

E

ORGANIZZAZIONE EUROPEA PER LA RICERCA E IL TRATTAMENTO DEL CANCRO (EORTC)
AVENUE E. MOUNIERLAAN 83/11
B-1200 BRUXELLES
BELGIO

S.C. Affari Generali e Legali
Il Direttore

3127

STUDY AGREEMENT

Protocol Number	EORTC 1740-HNCG
Protocol Title	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC)
Legal Sponsor in Europe	EORTC
Leading Group	Canadian Cancer Trials Group (CCTG)
Collaborative Group	EORTC
IMP	Durvalumab
Principal Investigator	Prof. Dr. Lisa Licitra

CONTRATTO DI STUDIO

Numero di Protocollo	EORTC-1740-HNCG
Titolo del Protocollo	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC)
Promotore legale in Europa	EORTC
Gruppo Leader	Canadian Cancer Trials Group (CCTG)
Gruppo in Collaborazione	EORTC
IMP	Durvalumab
Sperimentatore Principale	Prof.ssa. Lisa Licitra

This agreement is entered into by and between

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC, AISBL-IVSW), an international non-profit organisation under Belgian law and with its registered office at 83/11 Avenue E. Mounier 1200 Brussels, Belgium, duly represented by its Director General, Denis Lacombe ("**EORTC**")

and

FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI MILANO, with registered offices Via Venezian 3 IT 20133 Milano, Italy, represented by Dr. Stefano Manfredi, General Director **("Participating Center")**

WHEREAS

A. EORTC has expertise to develop, conduct and promote Translational and Clinical Research in the field of Cancer.

B. EORTC shall act as the non-commercial Legal Sponsor in the framework of this Agreement.

C. The study is an intergroup study in which Canadian Cancer Trials Group (CCTG), who is the Legal Sponsor in Canada, is the Leading Group and EORTC is the Collaborative Group.

D. CCTG receives support from AstraZeneca (AZ) for the conduct of the study through an Educational grant and will provide Durvalumab free of charge;

Il presente contratto è stipulato da e tra

L'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC, AISBL-IVSW), un'organizzazione internazionale senza scopo di lucro di diritto belga avente sede legale in 83/11 Avenue E. Mounier 1200 Bruxelles, Belgio, debitamente rappresentata da Denis Lacombe, in qualità di Direttore Generale ("**EORTC**")

e

FONDAZIONE IRCCS ISTIUTTO NAZIONALE DEI TUMORI MILANO, avente sede legale in Via Venezian 1 20133 Milano, Italia, rappresentata da Dr Stefano Manfredi Direttore Generale ("**Centro partecipante**")

PREMESSO CHE

A. EORTC ha esperienza nello sviluppare, condurre e promuovere la Ricerca clinica e translazionale nel campo oncologico.

B. EORTC agirà in qualità di Promotore legale a scopo non commerciale nell'ambito del presente Contratto.

C. Lo studio è uno studio intergruppo in cui il Canadian Cancer Trials Group (CCTG), che è il Legal Sponsor in Canada, è il Leading Group e l'EORTC è il Collaborative Group.

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

E. The Participating Center, represented by its Legal Representative co signer of this contract, has facilities and personnel with requisite skills, experience, and knowledge to participate in the Study as a clinical site in accordance with this Agreement, the Protocol 1740-HNCG (attached as Annex 1 to this Agreement – the "Protocol") including any amendments. The clinical trial will be conducted under the direction and the responsibility of the Principal Investigator.

WHEREAS

1. AS USED IN THIS AGREEMENT, THE FOLLOWING TERMS HAVE THE MEANINGS SET FORTH BELOW:

"Agreement": the present research agreement, its appended documents being an integral part of said agreement.

"Biological Material": any tissue and/or fluids (such as but not limited to blood and saliva) and any of their unmodified and/or modified derivatives, in the form of, but not limited to, protein, DNA, RNA, paraffin embedded samples, frozen samples, and tissue microarrays, collected and/or used within the framework of the Study, according to the Protocol and the informed consent document signed by the patient.

"Case Report Forms" or "CRFs": means the Case Report Form which is a printed, optical or electronic document designed to record all of the Protocol required information which shall be reported to the Sponsor on each patient.

"Data Base": the electronic medium designed by the CCTG for the needs of the Study and containing all information relating to the Study.

"Ethics Committee": shall mean the ethics committee(s) established pursuant to local legal and regulatory requirements for the purpose of reviewing and/or approving clinical investigations

"Eligible patients": patients selected in accordance with, and who meet, the criteria specified in the Protocol

"IMP" or "Investigational Medicinal Product": shall mean drug specifically labeled and provided for the study by CCTG.

"Leading Group": CCTG which coordinates with all involved parties (participating groups, third country sponsors, company etc.) the carrying out the Study

"Legal Sponsor": EORTC is the entity which takes the full responsibility for the initiation and management of this study following the

D. CCTG riceve supporto da AstraZeneca (AZ) per la conduzione dello studio attraverso una borsa di studio e fornirà Durvalumab gratuitamente

E. Il **Centro partecipante**, rappresentato dal suo rappresentante legale co firmatario del presente contratto, dispone di strutture e personale con le competenze, l'esperienza e le conoscenze necessarie per partecipare allo studio come sito clinico in conformità con il presente Contratto, il protocollo 1740-HNCG (allegato 1 al presente Contratto - il "Protocollo"), comprese eventuali modifiche. La sperimentazione clinica sarà condotta sotto la direzione e la responsabilità del ricercatore principale.

PREMESSO CHE

1. AI FINI DEL PRESENTE CONTRATTO, I TERMINI DI SEGUITO INDICATI ASSUMONO IL SEGUENTE SIGNIFICATO:

"Contratto": il presente accordo di ricerca e i documenti ad esso allegati, sono parte integrante del suddetto accordo.

"Materiale biologico": qualsiasi tessuto e/o fluido (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, midollo osseo, sangue e saliva) e qualsiasi materiale da essi derivato, modificato e/o non modificato, sotto forma di, a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, proteine, DNA, RNA, campioni immersi in paraffina, campioni congelati e microarray tissutali.

"Case Report Forms"o "CRFs": è la Scheda Raccolta Dati, che può essere cartacea, ottica o elettronica, progettata per inserire tutte le informazioni richieste dal Protocollo che dovranno essere inviate al Promotore per ciascun paziente.

"Database": il mezzo elettronico progettato da CCTG per esigenze legate allo Studio e contenente tutte le informazioni relative allo Studio

"Comitato etico": il Comitato Etico (o i Comitati Etici) previsto ai sensi dei requisiti legali e normativi locali allo scopo di revisionare e/o approvare gli studi clinici.

"Pazienti eleggibili": pazienti selezionati in accordo con i criteri specificati in Protocollo e che li soddisfino.

"IMP" or "Investigational Medicinal Product": l'IMP specificatamento etichettato e fornito per lo studio della CCTG.

„Gruppo Leader": CCTG che coordina con tutte le parti interessate (gruppi partecipanti, sponsor di paesi terzi, società, ecc.

"Promotore legale": EORTC è l'entità giuridica che si assume la piena responsabilità per l'avvio e la gestione del presente Studio seguendo il Protocollo conformemente ai requisiti legali e normativi

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

Protocol in accordance with the legal and regulatory requirements

"Legal Representative": person at participating institution with legal rights for signing the agreement

"Protocol": the document describing the procedures of the Study entitled "Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC)"

"Results": all results and/or data obtained within the framework of the Trial, and specifically in (i) the final report ("Statistical Report") and (ii) the Data Base

"Study": biomedical research, concerned by the EORTC 1740-HNCG.

"Study Drug(s)": shall mean all drugs, used in the framework of the Study.

"Recipient": the organization, center, company or laboratory receiving the Biological Material.

Now therefore, the Parties agree as follows:

2. SCOPE OF AGREEMENT

The Agreement intends to determine the conditions for the initiation, performance and termination of the Study to be conducted by the Participating Center and the Principal investigator pursuant to the Protocol. The Annexes, including any amendments, constitute an integral part of this Agreement. In case of any inconsistency between the terms and conditions of this Agreement and those contained in the Protocol, the terms and conditions of this Agreement shall prevail except with respect to medical, scientific or clinical matters for which the provision of the Protocol shall take precedence.

3. CONFORMANCE WITH LAW AND ACCEPTED PRACTICE

3.1 EORTC is the non-commercial Legal Sponsor of the Study 1740-HNCG.

3.2 The EORTC shall coordinate the Study between the different Participating Centers.

3.3 The Parties agree that the Study will be performed in accordance with:

- the Declaration of the Helsinki World Medical Association Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects including amendments thereto;

- the "ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice" and the "Notes for Guidance on Good Clinical Practice" CPMP/ICH/135/95;

"Legale rappresentante": soggetto facente parte dell'istituto partecipante e avente diritti legali per la firma del Contratto.

"Protocollo": il documento che descrive le procedure dello Studio dal titolo "Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC)"

"Risultati": tutti i risultati e/o dati ottenuti dalla Sperimentazione e, specificamente, (i) nella relazione finale ("Report Statistico") e (ii) nel Database

"Studio": la ricerca biomedica, prevista dal Protocollo 1740-HNCG di EORTC.

"Farmaci da Studio": significa tutti i farmaci utilizzati nell'ambito dello Studio.

"Destinatario": l'organizzazione, il centro, l'azienda o il laboratorio destinatario del Materiale biologico.

Tutto ciò premesso, le Parti concordano quanto segue:

2. AMBITO DI APPLICAZIONE DEL CONTRATTO

Il presente Contratto ha lo scopo di determinare le condizioni per l'avvio, la conduzione e la conclusione dello Studio che sarà condotto dal **Centro partecipante** e dallo Sperimentatore Principale ai sensi del Protocollo. Gli Allegati, ed eventuali modifiche, costituiscono parte integrante del presente Contratto. In caso di discordanze tra i termini e le condizioni del presente Contratto e quelli contenuti nel Protocollo, prevalgono i termini e le condizioni del presente Contratto, ad esclusione di questioni di ambito medico, scientifico o clinico, per le quali prevale quanto disposto nel Protocollo fatta eccezione per le questioni mediche, scientifiche o cliniche per le quali le disposizioni del protocollo hanno la precedenza.

3. CONFORMITÀ ALLE NORME VIGENTI E PRASSI CONSOLIDATA

3.1. EORTC è lo Sponsor legale a scopo non commerciale dello Studio 1740-HNCG.

3.2. La EORTC coordinerà lo Studio tra i diversi Centri partecipanti.

3.3. Parti convengono che lo Studio venga realizzato conformemente a:

- la Dichiarazione di Helsinki e le Raccomandazioni dell'Associazione Medica Mondiale ai medici in materia di ricerca bio-medica sull'essere umano, ed eventuali modifiche;

- le "Linee guida ICH armonizzate, linee guida di buona pratica clinica", e le "Note per l'Indicazione sulle Good Clinical Practice" CPMP/ICH/135/95;

S.C. Affari Generali e Legali
Il Direttore

- the Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (General Data Protection Regulation or "GDPR");

- Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, repealing Directive 2001/20/EC;

- EU GCP Directive 2005/28/EC as implemented in the relevant Member State(s);

- all applicable national laws and regulations;

- the Protocol and its amendments (if applicable);

- any specific Study instructions issued by CCTG;

- any other pertinent rules and regulations, if applicable.

4 PERIOD OF PERFORMANCE

4.1 The Study is expected to be started in **October 2019** for an expected period 53 months (22 months of accrual and 36 months of follow-up)

EORTC undertakes to renew the Insurance Policy indicated above until the end of the Trial

4.2 This Agreement and Participating Center's obligations shall commence on the date the final signatory signed the Agreement ("Effective Date") and the Agreement shall remain in force and effect for the full term of the Study unless prematurely terminated in accordance with this Agreement.

5 FINANCIAL COMPENSATION

5.1. Payment shall be made by the EORTC to the Participating Center according to the budget and payment schedule set forth below and in Annex 2.

The Participating Center is informed that the EORTC will not be able to provide any additional financial support to the Participating Centers.

5.2. All invoices shall be sent to:

EORTC AISBL/IVZW
Accounting & Finances Reporting Office
VAT: BE 0408292992
Avenue Mounierlaan 83/11
B-1200 Brussels
Belgium
with reference: STUDY 1740-HNCG
accounting@eortc.org

5.3. Invoices will be paid within thirty (30) days of receipt.

6 OBLIGATIONS OF PARTIES

- il regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, sulla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e sulla libera circolazione di tali dati (regolamento generale sulla protezione dei dati o "GDPR");

- regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, relativo alle sperimentazioni cliniche su medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/EC;

- la Direttiva europea 2005/28/EC recante le linee guida per la buona pratica clinica così come attuate nei relativi Stati membri;

- ogni legge e normativa nazionale in vigore;

- il Protocollo e sue eventuali modiche (ove applicabile);

- ogni istruzione Studio specifica inviata da CCTG;

- ogni altra legge e normativa pertinente, se applicabile

4. PERIODO DI SVOLGIMENTO

4.1 L'avvio dello studio è previsto nell'ottobre 2019 per un periodo di xx mesi (22 mesi di arruolamento e 36 mesi di follow-up).

EORTC si impegna a rinnovare la polizza assicurativa sopra indicata fino alla fine della sperimentazione.

4.2 Il presente Contratto e gli obblighi del **Centro Partecipante** iniziano a decorrere dalla data in cui il firmatario finale ha firmato il Contratto ("Data di entrata in vigore") e il Contratto rimarrà in vigore ed efficace per l'intera durata dello Studio, a meno che non venga rescisso anticipatamente ai sensi del presente Contratto.

5. COMPENSO FINANZIARIO

5.1. Il pagamento verrà effettuato da EORTC al **Centro partecipante** sulla base del budget e della tabella dei pagamenti indicati di seguito e nell'Allegato 2.

Il **Centro partecipante** è a conoscenza che EORTC non sarà in grado di fornire ulteriore sostegno finanziario ai Centri partecipanti.

5.2. Le fatture dovranno essere inviate a:
EORTC AISBL/IVZW
Accounting & Finances Reporting Office
Partita IVA: BE 0408292992
Avenue Mounierlaan 83/11
B-1200 Bruxelles
Belgio
riferimento: STUDY 1740-HNCG
accounting@eortc.org

5.3. Le fatture verranno pagate entro trenta (30) giorni dalla ricezione.

6. OBBLIGHI DELLE PARTI

6.1. Obblighi del **Centro partecipante**

6.1.1. Il Direttoe Generale del **Centro partecipante**

- Autorizza la conduzione dello Studio presso la propria istituzione.

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

6.1 Obligations of the Participating Center

6.1.1 The legal representative of the **Participating Center**

- Authorizes the performance of the Study in its institution.
- Confirms that the Principal investigator is a staff member of the Participating Center
- Will ensure that the personnel who participate in the conduct of the Study are informed of and abide by all applicable terms of this Agreement.

6.1.2 In the event the Principal Investigator becomes unable to perform the duties required by this Agreement, the legal representative of the Participating Center will inform EORTC in writing within at least one (1) month prior to this event. The legal representative of the Participating Center in collaboration with the Ethics Committee shall endeavour to appoint promptly a replacement Principal investigator, upon receiving both the EORTC's approval and approvals from Ethics Committees and/or Competent Authorities as applicable per national laws and national regulations. In the event the Principal Investigator is for whatever reason unable or unwilling to appoint a successor personally, the Participating Center will have the right to recommend a suitable successor.

6.1.3 Should the institution after the leave of the principal investigator no longer be interested in contributing with new patients, the site is obliged to ensure the follow-up of enrolled patients and that data on enrolled patients are reported until the official end of the Study.

6.1.4 The Participating Center shall procure that the Principal Investigator will not allow that any activity related to the conduct of the trial (e.g. radiotherapy, surgery, chemotherapy, tissue storage, sample analysis etc...) takes place in another location (sub-site) than his/her own institution without having obtained the approvals of the EORTC and/or legal entities (Competent Authorities, Ethics Committees). All patients, including those being treated in an authorized sub-site, will be registered/randomized only via his/her own institution.

6.1.5 Both parties shall not use the name and/or the logo/crest of the other part or its employees' name for any purpose without the prior written consent of the other party.

6.2 Obligations of the Principal Investigator

The Principal Investigator will be responsible for the conduct and supervision of the Study with patients selected in accordance with, and who meet, the eligibility criteria specified in the Protocol ("Study Subjects") and only after all necessary legal, regulatory or other approvals have been granted including, without limitation, those of any Institutional Review Board/Independent Ethics Committees and strictly in accordance with the terms of any such approval. The first patient can be enrolled after receiving the EORTC's approval. The first patient can be enrolled as a Study Subject after receiving the EORTC's final approval. EORTC Policy POL018 "EORTC Principles for Investigational Sites Activation" v.1.3 effective as of 02May 2017 is applicable in case of absence of

- Conferma che lo Sperimentatore Principale è un membro dello staff del **Centro partecipante**
- Si accerterà che il personale che partecipa alla conduzione dello Studio sia informato e rispetti tutte le condizioni in vigore del presente Contratto.

6.1.2. Qualora lo Sperimentatore Principale non sia in grado di portare a compimento quanto previsto dal presente Contratto, il Direttore Generale del **Centro partecipante** informerà per iscritto EORTC almeno un (1) mese prima di tale evento. Il Direttore Generale del **Centro partecipante**, in collaborazione con il Comitato Etico, si adopererà per nominare tempestivamente uno Sperimentatore Principale sostitutivo, previa autorizzazione da parte di EORTC, del Comitato Etico e/o delle Autorità competenti, conformemente a quanto previsto dalle leggi e dalle normative nazionali in vigore. Nel caso in cui, per qualsiasi motivo, il ricercatore principale non sia in grado o non voglia nominare personalmente un successore, il **Centro partecipante** avrà il diritto di consigliare un successore adeguato.

6.1.3. Qualora il **Centro partecipante**, in seguito all'abbandono da parte dello Sperimentatore Principale, non sia più interessato a fornire il proprio contributo con nuovi pazienti, il **Centro partecipante** si assume l'obbligo di garantire il follow-up dei pazienti reclutati e i dati relativi ai pazienti reclutati siano riporati fino alla conclusione ufficiale dello Studio

6.1.4. Il **Centro partecipante** e lo Sperimentatore Principale non autorizzeranno alcuna attività collegata alla realizzazione dello Studio (ad esempio, radioterapia, interventi chirurgici, chemioterapia, conservazione dei tessuti, analisi dei campioni, ecc.) in un luogo diverso (altra struttura) dal proprio Istituto senza previa autorizzazione da parte di EORTC e/o di altra persona giuridica (Autorità competenti, Comitati etici). Ogni paziente, inclusi i pazienti trattati all'interno di un **Centro partecipante** autorizzato, verrà registrato/randomizzato esclusivamente tramite il proprio Istituto.

6.1.5. Ciascuna Parte non utilizzerà il nome e/o il logo/simbolo dell'altra Parte o il nome dei suoi dipendentii per alcuno scopo senza previo consenso scritto dall'altra Parte.

6.2. Obblighi dello Sperimentatore Principale

Lo Sperimentatore Principale sarà responsabile della conduzione e della supervisione dello Studio con pazienti selezionati conformemente a, e che soddisfino, i criteri di eleggibilità specificati nel Protocollo ("Soggetti in studio") ed esclusivamente dopo aver ricevuto tutte le autorizzazioni legali, regolatorie e altre approvazioni necessarie, incluse quelle del Comitato di revisione istituzionale/Comitato Etico ie rigorosamente in conformità ai termini di tali autorizzazioni. Il primo paziente potrà essere arruolato previa autorizzazione da parte di EORTC. Il primo paziente può essere iscritto come oggetto di studio dopo aver ricevuto l'approvazione finale di EORTC. Politica EORTC POL018 " EORTC Principles for Investigational Sites Activation" v.1.3 in vigore dal 02 maggio 2017 è applicabile in caso di assenza di reclutamento del paziente; (Cioè se sei mesi dopo l'attivazione del sito, nessun paziente è stato assunto dal

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

patient recruitment; (i.e. if 6 months after site activation, no patient has been recruited by the Participating Center, EORTC will discuss this situation with the Participating Center and will have the right to close the Participating Center to patient entry.

6.3.1. The Principal Investigator shall not make any changes to the Protocol and the patient information sheet/informed consent without the approvals of EORTC and/or Competent authorities and/or Ethics Committees. The Principal Investigator will fully comply with the Protocol.

6.3.2. The Principal Investigator is responsible to maintain the trial master file and ensure that the staff participating in the conduct of the study receives an ICH-GCP training.

6.3.3. The Principal Investigator will be responsible to assess all safety information. The Principal Investigator or any authorized staff member (i.e. on the signature list) shall inform CCTG Pharmacovigilance Unit of any Serious Adverse Events (SAE) and any pregnancy reports (as defined in the Protocol) occurring during the conduct of the Study. The Principal Investigator shall complete information requested on the online SAE report form of any reported serious adverse event must be updated within 7 calendar days of the initial report.

6.3.4. The Principal Investigator agrees that he/she is primarily responsible for all aspects of the Study and for the full conduct and the quality of all Protocol related treatments given in so called approved sub-sites if applicable. The Participating Center and the Principal Investigator will ensure that adequate filing takes place at the approved sub-site(s) during the Study and that essential documents are transferred from these sub-site(s) to his/her own Center at the end of the Study in order to complete the Study master file (all Study documents, including CRFs; however patient medical records shall not be transferred).

6.3.5. Study Subjects personal data protection:

The Principal Investigator shall ensure that, prior to the screening and treatment phases of the Study, the nature, significance, implications and risks of the Study are explained in detail to each Study Subject. Prior to the Study Subjects' enrolment into the Study, the Principal Investigator , or his/her authorised delegates, shall obtain the Study Subjects' express, written, dated and signed informed consent form to participate to the Study, as well as their consent to the collection, confidential disclosure, processing and transfer of the Study Subject's health and personal data and/or human tissue to EORTC, the competent health authorities and other participating institutions (even if located outside of the European Economic Area), in accordance with European Regulation on General Data Protection 2016/679 ("GDPR"). Both Parties shall process Personal Data in accordance with the Annex 3

6.3.6.The Principal Investigator further agrees as follows:

- to comply with all applicable laws with respect to the processing of personal data;
- to ensure that they do not transfer any data relating to individuals other than the categories of data specified in the Protocol for the purpose of this Study;

6.3.7. The Principal Investigator shall provide all necessary information requested by EORTC/CCTG in English (including report and/or summary for SAEs reporting data) within the requested timeframe.

Centro partecipante, l'EORTC discuterà questa situazione con il **Centro partecipante** e avrà il diritto di chiudere il **Centro partecipante** per l'inserimento del paziente

6.2.1. Lo Sperimentatore Principale non apporterà alcuna modifica al Protocollo e al foglio informativo/consenso informato del paziente senza autorizzazione da parte di EORTC e/o delle Autorità competenti e/o dei Comitati etici. Lo Sperimentatore Principale rispetterà pienamente il Protocollo.

6.3.2. Lo Sperimentatore Principale è responsabile della conservazione del Trial master file e garantisce che lo staff che partecipa alla conduzione dello Studio riceva una formazione ICH-GCP.

6.3.3. Lo Sperimentatore Principale sarà responsabile della valutazione di tutte le informazioni sulla sicurezza. Il ricercatore principale o qualsiasi membro del personale autorizzato (cioè sulla lista delle firme) informerà l'unità di farmacovigilanza del CCTG di qualsiasi evento avverso grave (SAE) e di qualsiasi rapporto di gravidanza (come definito nel protocollo) che si verifichi durante la conduzione dello studio. Il ricercatore principale deve completare le informazioni richieste sul modulo di rapporto SAE online di qualsiasi evento avverso grave segnalato deve essere aggiornato entro 7 giorni di calendario dal rapporto iniziale.

6.3.4. Lo Sperimentatore Principale accetta di essere il principale responsabile di tutti gli aspetti dello studio e della piena esecuzione e della qualità di tutti i trattamenti relativi al protocollo forniti nei cosiddetti sottositi approvati, se del caso. Il Centro partecipante e il ricercatore principale garantiranno che un'adeguata archiviazione presso il/i sotto-sito(i) approvato(i) durante lo studio e che i documenti essenziali siano trasferiti da questi sotto-sito(i) al proprio Centro alla fine dello studio per completare il master file di studio (tutti i documenti di studio, incluse le CRF; tuttavia la cartella clinica del paziente non sarà trasferita).

6.3.5. Tutela dei dati personali dei Soggetti di studio:

Lo Sperimentatore Principale si accerterà, prima delle fasi di screening e di trattamento dei dati relativi allo Studio, che la natura, il significato, le implicazioni e i rischi dello Studio siano spiegati dettagliatamente ad ogni Soggetto in studio. Prima dell'arruolamento dei Soggetti nel presente Studio, lo Sperimentatore Principale, o i suoi delegati autorizzati, otterranno, da parte dei Soggetti in studio, il consenso informato, espresso, scritto, datato e firmato, per partecipare allo Studio, così come forniranno idonea informativa e raccoglieranno il consenso alla raccolta, divulgazione riservata, elaborazione e trasferimento dei dati personali e relativi alla salute e/o relativi al tessuto umano del Soggetto in Studio a EORTC, alle autorità sanitarie competenti e altri istituti partecipanti (anche se situati al di fuori dello Area Economica Europea), conformemente alla Regolamento europeo sulla protezione generale dei dati 2016/679 ("GDPR"). Entrambe le Parti trattano i dati personali conformemente all'allegato 3

6.3.6.Lo Sperimentatore Principale accetta, inoltre, quanto segue:

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

6.3.8. Parties are responsible for setting-up and maintaining all Study-related documents (Trial Master File (TMF) at EORTC and Investigator File at Participating Center). The files must be kept by all parties in a secure location for the duration of the Study and archived after completion or premature termination of the Study in a secure facility for a minimum of 25 years in accordance with the new Regulation (EU) No 536/2014 of the Europan Parliament and of the Council of 16 April 2014. As the length time TMF to be retained/archived will depend on national requirements of countries involved with Study and sponsors requirements, the party who has the longest storage time obligation shall have the right to ask other(s) party either to store or send those documents back for storage. No Party shall destroy those documents without prior written consent from EORTC.

According to EORTC Archiving Standard Operating Procedure "SOP", at the end of the Study, the EORTC) the link to the RDC webpage where the patient files are located. In this email, the site is also reminded to download any missing documentation via Study Web Documentation.

7. OBLIGATIONS OF EORTC

7.1. The EORTC shall obtain all legal, regulatory or other approvals in your country in accordance with the requirements laid down by applicable laws and regulations.

7.2. CCTG shall be responsible for the development of the Protocol as well as all eventual amendments to this Protocol.

7.3. The EORTC shall be responsible for preparation and the distribution of Group Specific Appendices (GSA) (initial and amended versions) and all Study related documents (understood as CRFs, guidelines etc., the list not being exclusive) to the Participating Center.

7.4. CCTG shall be responsible for the central data management of the Study including the collection and analysis of the Study data and its inclusion in the Study database.

7.5. Upon receipt of all the study-related documents and the approvals from Competent Authorities/Ethics Committees, the EORTC will give the final authorisation of pre-selected centers for participation.

7.6. The EORTC shall provide the Participating Center with the following:

- the Protocol, GSA and any applicable amendment;
- a copy of the trial insurance certificate;
- a copy of the opinion of the central Ethics Committee (if applicable);
- a copy of the notification to the Competent Health Authority (if applicable);
- a copy of the approved Patient Information sheet / Informed Consent;
- any safety information.

- di rispettare tutte le leggi vigenti relative all'elaborazione dei dati personali;
- di garantire che non vengano trasferiti dati relativi ai soggetti diversi dalle categorie di dati specificati nel Protocollo per lo scopo del presente Studio;

6.3.7.. Lo Sperimentatore Principale fornirà tutte le informazioni necessarie richieste da EORTC / CCTG in inglese (inclusi report e/o riepiloghi per i dati relativi a SAE) entro i termini richiesti.

6.3.8. Le Parti sono responsabili dell'istituzione e del mantenimento di tutti i documenti relativi allo studio (Trial Master File (TMF) presso l'EORTC e Investigator File presso il Centro partecipante). I fascicoli devono essere conservati da tutte le Parti in un luogo sicuro per tutta la durata dello Studio e archiviati dopo il completamento o la conclusione anticipata dello Studio in una struttura di sicurezza per un minimo di 25 anni conformemente al Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo, art. 58 e del Consiglio del 16 aprile 2014 Poiché la durata del TMF da conservare/archiviare dipenderà dalle esigenze nazionali dei paesi coinvolti nei requisiti dello Studio e degli sponsor, la Parte che ha l'obbligo di conservazione più lunga avrà il diritto di chiedere ad altre Parti di conservare o rispedire tali documenti per la conservazione. Nessuna Parte può distruggere tali documenti senza il previo consenso scritto dell'EORTC.

Secondo la procedura operativa standard di archiviazione EORTC "SOP", al termine dello Studio. EORTC invierà al sito (ricercatore principale, infermiere di ricerca, responsabile locale dei dati) il link alla pagina web dell'RDC dove si trovano i file dei pazienti. In questa e-mail, si ricorda inoltre al sito di scaricare la documentazione mancante tramite la Documentazione Web di studio.

7. OBBLIGHI DI EORTC

7.1. EORTC otterrà tutte le autorizzazioni legali, normative o di altro tipo nel Suo paese in conformità ai requisiti stabiliti dalle leggi e dalle normative vigenti.

7.2. La CCTG è responsabile dell'elaborazione del protocollo e di tutte le eventuali modifiche del presente protocollo.

7.3. EORTC è responsabile della preparazione e della distribuzione delle Group Specific Appendices (GSA) (versioni iniziali e modificate) e di tutti i documenti relativi allo studio (intesi come CRF, linee guida, ecc., l'elenco non è esclusivo) al Centro partecipante.

7.4. Il CCTG è responsabile della gestione centrale dei dati dello Studio, compresa la raccolta e l'analisi dei dati dello Studio e la loro inclusione nella banca dati dello Studio.

7.5. Dopo aver ricevuto tutti i documenti relativi allo Studio e le approvazioni delle autorità competenti/comitati di etica, l'EORTC autorizza definitivamente la partecipazione dei centri partecipanti preselezionati.

7.6. EORTC fornirà al **Centro partecipante** quanto segue:
- il Protocollo, GSA ed eventuali modifiche (ove applicabili);

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

8. DRUG SUPPLY

8.1. The Investigational Medicinal Product (IMP) Durvalumab will be packaged and labeled complying with applicable local laws and regulations and made available free of charge by AZ as required in the protocol. For sake of clarity, Ciplatin needs to be taklen from pharmacy shelves and will not be provided by AZ, not CCTG or EORTC.

8.2. The Participating Center warrants that the IMP Durvalumab can only be received by the person who is according to the applicable regulations entitled to do so.

8.3. The Participating Center warrants that IMP Durvalumab shall be used for the Study only and in accordance with the Protocol as it may be amended by from time to time pursuant to the terms of this Agreement as notified by EORTC/CCTG. Any other use of the IMP's provided hereunder constitutes a material breach of this Agreement.

8.4. The Participating Center shall store the IMP Durvalumab in accordance with the storage requirements provided by EORTC/CCTG/AZ. The Participating Center is responsible for the IMP accountability (distribution/destruction) and the management of the stock of the IMP.

9. All used boxes of the IMP Durvalumab shall be destroyed by the Participating Center as per local procedures. All unused or expired supplies, vials and boxes of the IMP Durvalumab shall be destroyed by the Participating Center. In the event of destruction, the Participating Center shall forward to EORTC/CCTG a **HUMAN BIOLOGICAL MATERIAL**

9.1. Participating Center shall collect, process and ship samples as per Protocol, GSA, Informed Consent document signed by the Study Subject and any additional guidelines provided by EORTC/CCTG.

9.2. All logistics and management of the HBM collected and/or used during the Study are organized through the EORTC according to GSA.

9.3. The Biological Material will be shipped by IBBL (Luxembourg) to the CCTG tissue bank at Queen's University at Kingstone, Ontario, Canada. This shipment will occur in batches during the course of the study in accordanace with all applicable laws, regulations and guidelines, in particular in accordance with the Declaration of Helsinki and with the principles of good clinical practice as laid down by the ICH topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95 and the new European Regulation on Data Protection 2016/679 ("GDPR") and by the provisions of the provision of the Guarantor for the protection of personal data n. 146 of June 5, 2019.. The RECIPIENT shall not sell, destroy or further distribute the Biological Material without the written consent of the EORTC.

9.4. Neither Party shall use Biological Material collected and/or used for the Study for any purposes different from those described in the Protocol and the Informed Consent document signed by the donor Study Subject providing the Biological Material, unless the possibility to use the Biological Material for other purposes has been approved by the relevant authorities.

- una copia del certificato di assicurazione della Sperimentazione;
- una copia del parere del Comitato Etico Centrale (ove applicabile);
- una copia della notifica all'Autorità Sanitaria Competente (ove applicabile);
- una copia del Foglio informativo / Consenso informato del Paziente approvato;
- ogni informazione in materia di sicurezza.

8. APPROVVIGIONAMENTO FARMACI

8.1. Il medicinale sperimentale (IMP) Durvalumab sarà confezionato ed etichettato in conformità alle leggi e ai regolamenti locali applicabili e messo a disposizione gratuitamente da AZ come richiesto dal protocollo. Per motivi di chiarezza, il cisplatino verrà utilizzato da partica clinica e pertanto deve essere prelevato dagli scaffali della s.c. Farmacia e non sarà fornito da AZ, non da CCTG o EORTC.

8.2. La s.c. Farmacia garantisce che IMP Durvalumab possono essere ricevuti solo dalla persona che è conforme alle normative applicabili.

8.3. la s.c. Farmacia garantisce che IMP Durvalumab saranno utilizzati solo per lo Studio e in conformità al Protocollo in quanto possono essere modificati di volta in volta ai sensi del presente Contratto come comunicato da EORTC/CCTG. Qualsiasi altro uso dei farmaci di Studio forniti qui di seguito costituisce una violazione materiale del presente Contratto

8.4. Il **Centro partecipante** deve conservare l'IMP Durvalumab in conformità ai requisiti di stoccaggio forniti da EORTC/CCTG/AZ.. è responsabile della responsabilità del medicinale in fase di sperimentazione (distribuzione/distruzione) e della gestione delle scorte del medicinale in fase di sperimentazione.

8.5. Tutte le scatole usate dell'IMP Durvalumab devono essere avviate alla loro distruzione dal **Centro partecipante** secondo le procedure locali. Tutte le forniture inutilizzate o scadute, le fiale e le scatole dell'IMP Durvalumab devono essere avviate alla distruzione da parte del **Centro partecipante**. Nel caso in esame, la s.c. Farmacia trasmette all'EORTC una dichiarazione che attesti l'avvio delle procedure relative allo smaltimento / distruzione di tali forniture, fiale e scatole inutilizzate o utilizzate o scadute dei farmaci di studio.

9. MATERIALE BIOLOGICO UMANO

9.1. Il **Centro partecipante** raccoglie, elabora e spedisce campioni secondo quanto previsto dal Protocollo, dalla GSA, dal documento di consenso informato firmato dal soggetto dello Studio e da eventuali linee guida aggiuntive fornite dall'EORTC/CCTG.9.2. Tutta la logistica e la gestione della HBM raccolta e/o utilizzata durante lo Studio sono organizzate attraverso l'EORTC secondo la GSA.

9.3. Il Materiale Biologico sarà spedito dall'IBBL (Lussemburgo) alla banca dei tessuti CCTG della Queen's University di Kingstone, Ontario, Canada. Questa spedizione avverrà in lotti nel corso dello Studio in conformità a tutte le leggi, regolamenti e linee guida applicabili, in particolare in conformità con la Dichiarazione

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

10. INTELLECTUAL PROPERTY

10.1. Each Party remains the sole owner of its Background Intellectual Property (Background IP). To the extent necessary for the performance of the Study and to the extent that a Party is legally able to do so, each Party participating in the Study will grant the other Parties and any third parties participating in the Study a royalty-free, non-exclusive, non-transferable license to use its Background IP for the purpose of carrying out the Study, but for no other purposes.

10.2. With the exception of personal and confidential medical records, the sole and exclusive right to any data, inventions, discoveries or innovations, whether patentable or not, and all Foreground Intellectual Property, arising directly or indirectly in the performance of the Protocol and Study (the "IPRs") shall vest in EORTC, except for inventions or Patents related to the use of the IMPs Durvalumabd which shall vest in AZ. The Principal Investigator and the Participating Center will provide to EORTC in writing any such IPRs.

11. CONFIDENTIALITY

11.1. The Agreement and the terms and conditions hereof and any and all other information related to the Study shall be confidential and none of the Parties shall, without the prior written permission of the disclosing Party, disclose the same to any third party except for the specific and limited purposes set forth under this Agreement or if required by applicable law and regulations.

11.2. The provisions of paragraph 11.1 shall not apply to:

- any of the information which at the time of receipt by the receiving Party is in the public domain;

- any of the information which after its receipt by the receiving Party is made public by a third party acting without impropriety in so doing;

- any of the information which the receiving Party can establish was in its possession before receipt from the disclosing Party or was developed independently or acquired directly or indirectly from a source wholly independent of the disclosing Party;

- any reference to the Study made by the Participating Centre, by Investigator in the report of its/his activities, that is requested by Competent Authorities.

- any of the information whose disclosure is required by applicable laws, regulations or by final judicial decision to be disclosed. The Principal Investigator shall inform promptly the Sponsor and disclose only the Confidential Information required by the applicable laws, regulations or final judicial decision.

11.3. The Parties hereby jointly and severally undertake not to use the data obtained from the Eligible Patients in connection with the Study for purposes other than outlined in the Protocol and to handle and deal with such data in accordance with all applicable laws including without new European Regulation on Data Protection 2016/679 ("GDPR"). The same principles apply for any data in relation to Investigator and Employees involved in the Study.

11.4 The terms and conditions of these obligations of confidentiality and restricted use contained herein are applicable during the term of the Agreement and shall survive

di Helsinki e con i principi di buona pratica clinica come stabilito dall'ICH tema E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95, dal nuovo regolamento europeo sulla protezione dei dati 2016/679 ("GDPR") e da quanto previsto dal provvedimento del Garante per la protezione dei dati personali n. 146 del 5 giugno 2019. Il destinatario non può vendere, distruggere o distribuire ulteriormente il materiale biologico senza il consenso scritto dell'EORTC.

9.4. Nessuna delle Parti utilizza il materiale biologico raccolto e/o utilizzato per lo Studio per scopi diversi da quelli descritti nel protocollo e nel documento di consenso informato firmato dal soggetto dello studio donatore che fornisce il materiale biologico, a meno che la possibilità di utilizzare il materiale biologico per altri scopi non sia stata approvata dalle autorità competenti.

10. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

10.1. Ciascuna Parte rimane l'unico proprietario della sua proprietà intellettuale di base (Background Intellectual Property (IP di fondo). Nella misura necessaria per l'esecuzione dello Studio e nella misura in cui una Parte è giuridicamente in grado di farlo, ciascuna Parte partecipante allo studio concederà alle altre Parti e ai terzi che partecipano allo Studio una licenza gratuita, non esclusiva e non trasferibile per l'uso della sua proprietà intellettuale di base ai fini dell'esecuzione dello Studio, ma non per altri scopi.

10.2. Ad eccezione delle cartelle cliniche personali e riservate, l'unico ed esclusivo diritto a qualsiasi dato, invenzione, scoperta o innovazione, brevettabile o meno, e a tutti i diritti di proprietà intellettuale acquisiti, derivanti direttamente o indirettamente dall'esecuzione del protocollo e dello studio (i "DPI") spetta all'EORTC, ad eccezione delle invenzioni o dei brevetti relativi all'uso dei medicinali sperimentali Durvalumabd che spettano ad AZ. Lo Sperimentatore prinicipaòe e il **Centro partecipante** forniranno per iscritto all'EORTC tali DPI.

11. RISERVATEZZA

11.1. Il Contratto e i termini e condizioni dello stesso e qualsiasi altra informazione collegata allo Studio dovranno essere riservati e nessuna delle Parti dovrà, senza previa autorizzazione scritta della Parte divulgante, divulgare le stesse a qualsiasi Parte terza ad esclusione degli scopi specifici e limitati stabiliti ai sensi del presente Contratto ovvero qualora richiesti dalla legge e dalle normative vigenti.

11.2. Le disposizioni del Paragrafo 11.1 non si applicano a:
- qualsiasi informazione che, al momento della ricezione da parte della Parte ricevente, sia di pubblico dominio;

- qualsiasi informazione che, al momento della ricezione da parte della Parte ricevente, sia stata resa pubblica da terzi e, così facendo, agendo senza scorrettezza;

- qualsiasi informazione che la Parte ricevente possa dimostrare essere in suo possesso prima della ricezione da parte della Parte divulgante o che sia stata sviluppata

B.C. Affari Generali e Legali
Il Direttore

10 (ten) years from its date of termination, whether by expiration or by earlier termination.

12. STUDY DATA AND REPORTING

12.1. CCTG shall centrally manage all data relating to the Study ("Study Data"); including the collection and analysis of the Study Data and its inclusion in the database.

12.2. The EORTC is the co-owner of the Study Data corresponding to the contribution of EORTC's Participating Centers.

13. MONITORING AND AUDITING/INSPECTION

13.1. The Principal Investigator must be present at the Participating Center and available when monitoring or auditing or inspection takes place at the Participating Center

13.2. Monitoring

The Participating Center and the Principal Investigator shall permit regular monitoring visits by EORTC and/or any EORTC sub-contractor. The Principal Investigator and Participating Center hereby allow EORTC and/or any EORTC sub-contractor to monitor the facilities and all related documents being used for the Study. Monitoring visits will be during normal working hours and days, according to the monitoring plan. Monitoring visits will be carried out by duly appointed clinical monitors. The Participating Center and the Principal Investigator will ensure that the monitor has access to the full medical records of the patients (either paper or electronic).

13.3. Auditing

The Participating Center and the Principal Investigator hereby allow EORTC or any other subcontracted persons to audit the facilities and all related documents being used for the Study. The Participating Center and the Principal Investigator will be notified at least three (3) weeks in advance.

13.4. Inspection

The Participating Center and the Principal Investigator hereby allow any Competent Health Authorities and to inspect the facilities and all related documents being used for the Study.

The Participating Center shall inform EORTC within 24 hours if any Competent Health Authorities want to inspect and audit the facilities and all related documents being used for the Study.

14. PUBLICATION

14.1. The results of all EORTC studies and all research results arising from the use of biological material from EORTC clinical studies are published, irrespective of the findings (both positive and negative, statistically significant or not).

14.2. Participating centers and/or Investigators will not independently publish their own site-specific study results or use any Study Data for any abstract and/or publication and/or oral and/or written communication

indipendentemente o acquisita direttamente o indirettamente da una fonte del tutto indipendente dalla Parte divulgante;

- qualsiasi riferimento allo Studio fatto dal **Centro partecipante**, dallo Sperimentatore Principale per le proprie attività, che sia richiesto dalle Autorità competenti.

- qualsiasi informazione la cui divulgazione sia prevista dalle leggi o dalle normative vigenti ovvero da una decisione giurisdizionale definitiva da divulgare. Lo Sperimentatore Principale informerà tempestivamente il Promotore e divulgherà esclusivamente le Informazioni riservate previste dalle leggi e dalle normative vigenti o da una decisione giurisdizionale definitiva.

11.3. Le Parti si impegnano congiuntamente e solidalmente a non utilizzare i dati ottenuti dai pazienti idonei in relazione allo Studio per finalità diverse da quelle indicate nel protocollo e a trattare e trattare tali dati conformemente a tutte le leggi applicabili incluso il nuovo regolamento europeo sulla protezione dei dati 2016/679 ("GDPR"). Gli stessi principi si applicano a tutti i dati relativi agli investigatori e ai dipendenti coinvolti nello Studio.

11.4. I termini e le condizioni degli obblighi di cui al presente articolo sono applicabili durante la durata del Contratto e resteranno in vigore per 10 (dieci) anni dalla data di cessazione dello stesso, sia per naturale scadenza sia per risoluzione anticipata.

12. DATI RELATIVI ALLO STUDIO E REPORTING

12.1. Il CCTG gestisce a livello centrale tutti i dati relativi allo studio ("Dati dello studio"), compresa la raccolta e l'analisi dei dati dello Studio e la loro inclusione nella banca dati.

12.2. L'EORTC è comproprietario dei dati di studio corrispondenti al contributo dei Centri partecipanti dell'EORTC.

13. MONITORAGGIO E CONTROLLO/ISPEZIONE

13.1. Lo Sperimentatore Principale dovrà essere presente presso il **Centro partecipante** e rendersi disponibile durante il monitoraggio, il controllo o l'ispezione in corso presso il **Centro partecipante**.

13.2. Monitoraggio

Il **Centro partecipante** e lo Sperimentatore Principale autorizzeranno visite regolari di monitoraggio da parte di EORTC o di qualsiasi suo subcontraente. Lo Sperimentatore Principale ed il **Centro partecipante** quivi autorizzano EORTC o qualsiasi suo subcontraente a monitorare la s.c. Oncologia Medica 3 - Tumori testa - collo e tutti i relativi documenti utilizzati ai fini dello Studio. Le visite di monitoraggio verranno effettuate durante i normali giorni ed orari lavorativi, sulla base del piano di monitoraggio. Le visite di monitoraggio dovranno essere effettuate da responsabili clinici addetti al monitoraggio debitamente designati (sia cartaceo che elettronico)

13.3 Controlli

Il **Centro partecipante** e lo Sperimentatore Principale

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

and will follow publication policy specified in GSA/Protocol.

14.3. Participating Center and Principal Investigator shall have a non-exclusive, irrevocable, paid-up right to use Study results for teaching and for non-commercial research purposes only.

15. LIABILITY AND INDEMNIFICATION

15.1. The EORTC shall obtain a clinical trial insurance in Europe valid for the whole duration of the Study in the approved centers and their approved sub-sites (if applicable), covering any liability of the EORTC and the Study participants for the Study in accordance with the requirements laid down by national laws applicable in the countries where the Study is conducted.

15.2. If applicable, the Participating Center declares that it has adequate professional liability insurance as laid down by the national law and shall provide evidence of such insurance coverage upon request of the EORTC.

15.3. EORTC shall indemnify and hold harmless the Participating Center and its respective directors, Investigator, servants, agents and employees ("Indemnitees"), against any damages, loss, liability or expense incurred in connection with a claim, demand, action, suit, or proceeding (a "claim") arising out of the participation of the Indemnitees in the Study except to the extent that the Claim results form (a) the failure of an Indemnitee to comply with the Contract, the Protocol or with any written instructions delivered by or on behalf of EORTC or with any applicable law, regulation or directive; or (b) any negligent act or material breach or omission of or wilful misconduct by an Indemnitee.

15.4. The Participating Center shall indemnify EORTC, its agents and employees against all claims, proceedings, costs and expenses (including reasonable legal costs) which are the result of negligence or omission or willful misconduct on the part of the Hospital, the Participating Center, or of a breach by the Hospital, the Participating Center, of their obligations under this Agreement. The indemnification shall not apply to the extent that any such loss or damage is the result of negligence on the part of EORTC, its agents or employees or of a breach of the obligations of EORTC under this Agreement.

15.5. The Participating Center will give the EORTC immediately written notice of any claim or proceeding brought against it or its respective directors, Investigator, servants, agents and employees with respect to the Study.

15.6. No Party shall be responsible to any other Party for punitive damages, indirect, exemplary or

quivi autorizzano EORTC o qualsiasi suo subcontraente a controllare la struttura s.c. Oncologia medica 3 - Tumori testa - collo e tutti i relativi documenti utilizzati ai fini dello Studio. Il **Centro partecipante** e lo Sperimentatore Principale verranno informati con almeno tre (3) settimane di anticipo.

13.3. Ispezioni

Il **Centro partecipante** e lo Sperimentatore Principale quivi autorizzano qualsiasi Autorità Sanitaria Competente a controllare le strutture e tutti i relativi documenti utilizzati ai fini dello Studio.

Il **Centro partecipante** informerà entro 24 ore EORTC nel caso in cui una Autorità Sanitaria Competente desideri ispezionare e controllare le strutture e tutti i relativi documenti utilizzati ai fini dello Studio

14. PUBBLICAZIONE

14.1. Sono pubblicati i risultati di tutti gli studi EORTC e tutti i risultati della ricerca derivanti dall'utilizzo di materiale biologico da studi clinici di EORTC, indipendentemente dai risultati (sia positivi che negativi, statisticamente significativi o meno).

14.2. I centri partecipanti e/o gli investigatori non pubblicheranno autonomamente i risultati dei propri studi site-specific o utilizzeranno i Dati di Studio per qualsiasi pubblicazione e/o pubblicazione e/o comunicazione orale e/o scritta e seguiranno la politica di pubblicazione specificata nella GSA/Protocollo.

14.3. Il **Centro Partecipante** e lo Sperimentatore Principale avranno il diritto di utilizzo dei dati relativi allo Studio non esclusivo, irrevocabile e gratuito a scopo di insegnamento e di ricerca non commercialie

15. RESPONSABILITÀ E RISARCIMENTO

15.1. L'EORTC ottiene un'assicurazione per la sperimentazione clinica in Europa. valida per l'intera durata dello Studio presso i centri approvati e i loro Centri satellite (ove applicabile), a copertura di qualsiasi responsabilità di EORTC e dei partecipanti allo Studio in relazione allo Studio e conformemente ai requisiti previsti dalle leggi nazionali vigenti nei paesi in cui viene condotto lo Studio.

15.2. Se del caso, il **Centro partecipante** dichiara di disporre di un'adeguata assicurazione di responsabilità professionale ai sensi della legislazione nazionale e, su richiesta dell'EORTC, fornisce la prova di tale copertura assicurativa

15.3. EORTC manleverà e terrà indenne il **Centro partecipante** e i suoi rispettivi direttori, lo Sperimentatore Principale, impiegati e dipendenti ("Beneficiari"), da eventuali danni, perdite, responsabilità o spese sostenute legate a pretese, richieste, azioni, istanze o procedimenti (una "pretesa") risultanti dalla partecipazione dei Beneficiari allo Studio eccetto nella misura in cui la pretesa risulti da (a) mancato rispetto da parte di un Beneficiario del Contratto, del Protocollo o di qualsiasi istruzione scritta inviata da o per conto della EORTC, o della legge, normativa o direttiva in vigore; o (b) eventuale negligenza, violazione sostanziale, omissione o

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

consequential loss or similar damage such as, but not limited to, loss of profit, loss of revenue or loss of contracts. The exclusions and limitations of liability stated above shall not apply in case of damage caused by a willful act or gross negligence.

16. TERM AND TERMINATION OF AGREEMENT

16.1. Each Party may terminate this Agreement forthwith by notice in writing to the other if the other Party commits a breach of this Agreement, which, in the case of a breach capable of remedy, shall not have been remedied within sixty (60) days of the receipt to the Party in default of a written notice identifying the breach and requiring its remedy.

16.2. Notwithstanding Article 16.1, this Agreement may be terminated earlier as follow:

16.2.1. By EORTC, in case of absence of patient recruitment, following the EORTC POL018 as mentioned under section 6.2 of this agreement.

16.3. The Parties shall also be entitled to terminate the Agreement, by mutual agreement, in whole or in part, in the following circumstances:

- forthwith on the grounds that the safety of the Study Subjects warrants termination of the whole or part of the Study;
- forthwith on ethical grounds;

16.4. Articles 11, 12, 13 and 16 of this Agreement shall remain in force after termination of this Agreement.

17. NOTICES AND ADMINISTRATIVE/LEGAL CONTACT PERSONS

17.1. If not explicitly stated in this Agreement that a notice shall be in writing, any notices, requests, consents and other communications to be given by a Party under this Agreement may also be executed by email or by telefax.

17.2. Notices in writing shall be deemed to be valid and effective if the notice

- has been personally served,
- sent by registered prepaid airmail, or
- sent by recorded delivery mail to the representatives of the Parties at their addresses mentioned herein.

17.3. Notices by email or telefax shall be deemed to be valid and effective if sent to representatives of the Parties at the addresses as listed herein and if delivery was recorded and a transmission report has been received by the sender.

17.4. The names and contact details of the administrative / legal contact persons are indicated below:

comportamento doloso di un Beneficiario.

15.4. Il **Centro partecipante** si impegna a manlevare EORTC, i suoi agenti e dipendenti da qualsiasi pretesa, procedimento, costo e spesa (incluse spese legali ragionevoli) che siano il risultato di negligenza, omissione o comportamento doloso da parte del **Centro partecipante**, o una violazione da parte del **Centro partecipante,** dei propri obblighi ai sensi del presente Contratto. Il risarcimento non verrà applicato nella misura in cui tali perdite o danni siano il risultato di negligenza da parte di EORTC, dei suoi agenti o dipendenti ovvero in caso di violazione degli obblighi di EORTC ai sensi del presente Contratto.

15.5. Il **Centro partecipante** informerà tempestivamente per iscritto EORTC in merito a qualsiasi pretesa o procedimento avanzato nei suoi confronti o nei confronti dei suoi rispettivi direttori, Sperimentatori, impiegati e dipendenti in relazione allo Studio.

15.6. Nessuna Parte potrà essere ritenuta responsabile per eventuali danni punitivi, perdite indirette, esemplari o consequenziali ovvero danni simili quali, a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, mancato profitto, mancato ricavo o perdita di contratti nei confronti di qualsiasi altra Parte. Le esclusioni e le limitazioni della responsabilità così come precedentemente definita non si applicheranno in caso di danno causato da negligenza o dolo.

16. TERMINI E RISOLUZIONE DEL CONTRATTO

16.1. Ciascuna Parte potrà risolvere il presente Contratto con effetto immediato dandone comunicazione per iscritto all'altra Parte qualora quest'ultima commetta una violazione del presente Contratto e, se tale inadempimento fosse rimediabile, non rimedi a tale inadempienza entro sessanta (60) giorni dalla comunicazione scritta dell'inadempimento in cui si comunichi il suddetto inadempimento richiedendone il rimedio.

16.2. In deroga all'articolo 16.1, il presente Contratto può essere risolto in precedenza come segue:

16.2.1. Per EORTC, in caso di assenza di reclutamento del paziente, seguendo l'EORTC POL018 come indicato al punto 6.2 del presente accordo.

16.3. Le Parti saranno autorizzate a risolvere il presente Contratto, di comune accordo, in tutto o in parte, nelle seguenti ipotesi:

- con effetto immediato in ragione del fatto che la sicurezza dei Soggetti di Studio autorizzi la conclusione, in tutto o in parte, dello Studio;
- con effetto immediato per ragioni etiche;

16.4. Gli Articoli 11, 12, 13 e 16 del presente Contratto rimarranno in vigore anche dopo la risoluzione del presente Contratto.

17. NOTIFICHE E REFERENTI AMMINISTRATIVI/LEGALI

17.1. Se non esplicitamente previsto nel presente

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

15127

EORTC	Participating Centre
Contracts Department Avenue E Mounier 83/11 B-1200 Brussels Belgium Tel : +32 2 774 10 89 Fax : +32 2 772 35 45	Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" Via G. Venezian. 1 – 20133 Milan Italy Att.ne s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) Tel +39 2 2390.3332

18. DECLARATIONS

18.1. For the purposes of this Section 18, "Debarred or Disqualified Person" means any person subject to limitations or any form of enforcement imposed upon clinical Investigator s or clinical study sites by the United States Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Evaluation Agency (EMA), or any regulatory authority or other recognized national, multi-national, or industry body.

18.2. The Participating Center declares that neither it nor the Principal Investigator, nor any member of its Personnel, has ever been and is not currently a Debarred or Disqualified Person, nor will the Participating Center employ any Debarred or Disqualified Person. The Participating Center declares neither it nor the Principal Investigator, nor any member of its Personnel, have engaged in any conduct or activity that could render any of them a Debarred or Disqualified Person and that it has no notice that the FDA, the EMA or other regulatory authority intends to seek disqualification or debarment. If during the term of this Agreement, the Participating Center, the Principal Investigator or any member of the Personnel (i) comes under investigation by FDA, the EMA or other regulatory authority for debarment action or disqualification, (ii) is debarred or disqualified, or (iii) engages in any conduct or activity which could lead to any of them being rendered a Debarred or Disqualified Person, the Participating Center will immediately notify EORTC.

18.3. The Participating Center and the Principal Investigator declare that each has disclosed and agrees to disclose any conflict of interest in compliance with EORTC's policy "Conflict of Interest – Confidentiality - POL001" version 4.2 effective as version 4.3 effective as of June 2018. The Participating Center declares that it has a system in place to manage, eliminate or otherwise resolve the conflicts of interest described above. The Participating Center, the Principal Investigator and member of the Personnel will comply with all other disclosure requirements of any regulatory authority or other governmental agency related to conflicts of interest.

19. GOVERNING LAW AND COMPETENT JURISDICTION

19.1. This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of Italy. The parties agree that in case of dispute which is not amicably resolved, the decision is taken by the courts of Milan.

19.2. If any provision of this Agreement is determined to be invalid or void, the remaining provisions shall remain in effect. In such a case the invalid provision

Contratto che una notifica venga resa per iscritto, ogni notifica, richiesta, consenso e altre eventuali comunicazioni fornite da una Parte ai sensi del presente Contratto, potrà essere resa per e-mail o fax.

17.2. Le comunicazioni per iscritto saranno ritenute valide ed efficaci nel caso in cui la comunicazione

i) sia stata ricevuta personalmente,

ii) inviata tramite raccomandata, ovvero

iii) inviata tramite servizio di consegna registrata ai rappresentanti delle Parti presso gli indirizzi di seguito indicati.

17.3. Le comunicazioni effettuate tramite e-mail saranno ritenute valide ed efficaci nel caso in cui vengano inviate ai rappresentanti delle Parti presso gli indirizzi di seguito indicati e nel caso in cui sia stata ricevuta da parte del mittente ricevuta di ritorno e rapporto di trasmissione.

17.4. I nomi e i dettagli dei contatti dei referenti amministrativi / legali sono indicati di seguito:

EORTC	Centro partecipante
Ufficio contratti Avenue E Mounier 83/11 B-1200 Bruxelles Belgio Tel : +32 2 774 10 89 Fax : +32 2 772 35 45	Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" Via G. Venezian. 1 – 20133 Milan Italy Att.ne s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) Tel +39 2 2390.3332

18. DICHIARAZIONI

18.1 Ai fini del presente Articolo 18, con la dicitura "Soggetto escluso o interdetto" si intende qualsiasi soggetto subordinato a limitazioni ovvero a qualsiasi forma di costrizione imposta a carico dello Sperimentatore Principale o dei Centri di studio da parte dell'Agenzia per gli alimenti e i medicinali statunitense (FDA), dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), o di qualsiasi ente di controllo o altro ente nazionale o multinazionale autorizzato.

18.2. Il **Centro partecipante** dichiara che né il **Centro partecipante** né lo Sperimentatore Principale, né alcun altro membro del Personale sia mai stato o sia attualmente Soggetto escluso o interdetto, e che il **Centro partecipante** non utilizzerà alcun Soggetto escluso o interdetto. Il **Centro partecipante** dichiara che né il **Centro partecipante** né lo Sperimentatore Principale, né alcun altro membro del Personale, abbia mai tenuto alcun comportamento o svolto attività tali da renderli Soggetto escluso o interdetto e di non aver ricevuto alcuna comunicazione da parte dell'FDA, dell'EMA o di qualsivoglia ente di controllo in merito ad eventuale interdizione ovvero esclusione. Nel caso in cui, per la durata del presente Contratto, il **Centro partecipante**, lo Sperimentatore Principale, o qualsiasi membro del Personale (i) sia sottoposto a indagini da parte dell'FDA, dell'EMA ovvero di qualsiasi altro ente di controllo per eventuali azioni di esclusione o interdizione, (ii) sia escluso o interdetto, o (iii) tenga qualsiasi comportamento o svolga attività tali da

S.C. Affari Generali e Legali
Il Direttore

will be replaced by a provision being legally acceptable and in compliance with the objective of the invalide provision.

19.3. This Agreement and all attachments hereto constitute the entire Agreement between the Parties with respect to the subject matter included herein and no variation, modification or waiver of any terms or conditions hereof shall be deemed valid unless made in writing and signed by the Parties hereto. This Agreement supersedes any and all prior agreements and understandings, whether oral or written, between the parties with respect to the subject matter included herein.

20. MISCELLANEOUS

20.1. Any work performed by the Investigator under this Agreement shall be considered to be performed as independent contractors and not as employees, partners or agents of the EORTC. No Party shall have the authority, either express, implied or apparent, to bind the other Party.

20.2. No indulgence granted by either Party to the other in relation to any term hereof shall be deemed a waiver of such term or prejudice the later enforcement of that or any other term hereof.

20.3. The EORTC certifies that he/she shall promptly inform the Investigator in case any issue, jeopardizing the continuation of the Study, arises during the performance of this Agreement and undertakes to fairly analyze and discuss of the Study's continuation with the Investigator.

renderlo Soggetto escluso o interdetto, il **Centro partecipante** ne darà tempestiva comunicazione a EORTC.

18.3. Il **Centro partecipante** e lo Sperimentatore Principale dichiarano entrambi di aver reso noto ed eventualmente rendere noto qualsiasi conflitto di interesse in ottemperanza alla politica di EORTC denominata "Conflitto di interesse – Riservatezza - POL001 versione 4.3 in vigore dal giugno 2018. Il **Centro partecipante** dichiara di disporre di un sistema diretto a gestire, eliminare o altrimenti risolvere i conflitti di interesse di cui sopra. Il **Centro partecipante**, lo Sperimentatore Principale e i membri del Personale si atterranno a qualsiasi altro obbligo informativo da parte di eventuali enti di controllo ovvero altro ente governativo collegato ai conflitti di interesse.

19. LEGGE APPLICABILE E FORO COMPETENTE

19.1. Il presente Contratto sarà disciplinato e interpretato in conformità alla legge italiana Le Parti convengono che qualora la controversia non possa essere risolta amichevolmente, la decisione verrà assunta dal foro di Milano.

19.2. Qualora una qualsiasi disposizione del presente Contratto sia ritenuta non valida o nulla, le restanti disposizioni resteranno efficaci. In tal caso, la disposizione non valida verrà sostituita da una disposizione legalmente riconosciuta e conforme all'obiettivo della disposizione non valida.

19.3. Il presente Contratto e i relativi allegati costituiscono l'intero accordo tra le Parti relativamente all'oggetto ivi incluso e nessuna rinuncia, variazione o modifica dei termini o condizioni ivi riportati potrà essere ritenuta valida se non resa per iscritto e firmata dalle Parti interessate. Il presente Contratto sostituisce qualsiasi precedente accordo e intesa, in forma scritta o orale, intercorso tra le Parti relativamente all'oggetto ivi incluso.

20. VARI

20.1. Qualsiasi lavoro svolto dallo Sperimentatore Principale ai sensi del presente Contratto è considerato eseguito come appaltatori indipendenti e non come dipendenti, partner o agenti dell'EORTC. Nessuna Parte ha l'autorità, esplicita, implicita o apparente, di vincolare l'altra Parte.

20.2. Nessuna indulgenza concessa da una delle Parti all'altra in relazione a qualsiasi termine del presente Contratto può essere considerata una rinuncia a tale termine o pregiudicare la successiva applicazione di tale termine o di qualsiasi altro termine del presente Contratto

20.3. L'EORTC certifica di informare tempestivamente lo Sperimentatore Principale nel caso in cui, durante l'esecuzione del presente Contratto, sorga un problema che metta a repentaglio la continuazione dello Studio e si impegna ad analizzare e discutere in modo equo con lo Sperimentatore Principale della continuazione dello Studio.

This Agreement is drafted in a single IT document and signed with a digital signature pursuant to art. 24 of Legislative Decree 82/2005, in accordance with

Il presente Contratto redatto in un unico esemplare informatico e sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D.Lgs 82/2005,

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

the provision of art. 15, paragraph 2bis of Law 241/1990, as added by art. 6, D.L. October 18, 2012, n. 179, converted into Law 17 December 2012, n. 22 and will be subject to registration only in the case of use pursuant to art. 5, second paragraph, T.U. of the provisions concerning the registration tax, approved by D.P.R. 26 April 1986 n. 131.

giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18 ottobre 2012, n. 179, convertito in Legge 17 dicembre 2012, n. 22 e verrà assoggettato a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26 aprile 1986 n. 131.

For and on Behalf of the EORTC

NAME: Hilde Breyssens

TITLE: Head of Budget and Contract

DATE: 27-Jul-2020 | 21:20 CEST SIGNATURE: DocuSigned by: Hilde Breyssens DE10B09DE5D640A...

In nome e per conto di EORTC

NOME: Hilde Breyssens

TITOLO: Budget e Contratto

DATA: 27-Jul-2020 | 21:20 CEST FIRMA: DocuSigned by: Hilde Breyssens DE10B09DE5D640A...

For and on Behalf of the Participating Center

NAME: dott. Stefano Manfredi

TITLE: General Director

DATE: SIGNATURE:

In nome e per conto del Centro partecipante

NOME: dott. Stefano Manfredi

TITOLO: Direttore Generale

DATA: FIRMA:

Principal investigator

I have read this Agreement and understand and accept my obligations hereunder

NAME: Prof. Dr. Lisa Licitra

TITLE:

DATE: SIGNATURE: DocuSigned by: Prof. Licitra 73C5BBB978394AD...

Sperimentatore principale

Ho letto il presente Contratto e comprendo e accetto gli obblighi ivi contenuti

COGNOME: : Prof.ssa. Lisa Licitra

TITOLO:

DATA: FIRMA: DocuSigned by: Prof. Licitra 73C5BBB978394AD...

ANNEX 1- PROTOCOL
THIS SPACE IS INTENTIONALLY LEFT BLANK

ALLEGATO 1 - PROTOCOLLO
IL PRESENTE SPAZIO È LASCIATO

S.C. Affari Generali e Legali
Il Direttore

INTENZIONALMENTE VUOTO

ANNEX 2 – BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE

COMPENSATION site set-up fees €1.500,00
(FIXED AMOUNT, PAID ONCE)

COMPENSATION €5.000,00
(ICOM, FIXED AMOUNT, PAID ONCE PER RANDOMIZED PATIENT)

COMPENSATION €150,00
(TR ICOM, FIXED AMOUNT, UPON PROVISION OF THE ARCHIVAL BLOCK, PAID ONCE PER PATIENT ONLY)

The costs of taking the biopsy and its preparation for shipment by Participating Center shall be covered by the EORTC As defined in article 9.2, EORTC will organize the pickup and further shipment.
BANK DETAILS
Payments are to be made to:Presso BANCA POPOLARE DI SONDRIO
Ag. 21 Politecnico – Via Edoardo Bonardi, 4
20133 Milano (MI)

BIC/SWIFT code: POSOIT22XXX
IBAN number: IT15 C056 9601 6200 0000 2001 X82
VAT number:
Communication: Institution number / study number / nb of patients

Start-up fees will be paid upon invoice after fully signed Agreement has been received at EORTC
ICOM payments will be made by EORTC upon invoice and after randomization of the first patient.
ICOM payments will be made twice a year based on accrual of previous year and under condition that adequate information has been provided to Alliance. For this purpose, EORTC will address a payment proposal letter to the Participating Center twice a year (around January and July) with the number of patients that fit these criteria and for which the site is allowed to send EORTC an invoice.

The internal allocation of these payments within the participating center is entirely within the participating center's discretion and shall have no effect on the total amount payable by EORTC.

The Participating Centre is informed that the EORTC will not be able to provide any additional financial support to the Participating Centers, with the exception of provisions set out in this annex. The Participating Centre agrees to cover all costs directly related to the initiation or the performance of the Study.

The figures mentioned in this section are inclusive of any taxes and/or levies imposed the participating center (e.g. overhead fees, archiving costs) and/or authorities, except VAT if applicable. All payments for the Study are subject to the addition of any applicable value added taxes or other applicable taxes which shall be payable

ALLEGATO 2 – BUDGET E TABELLA DEI PAGAMENTI

COSTO DI AVVIAMENTO DEL CENTRO € 1.500,00
(IMPORTO fisso, PAGATO UNA SOLA VOLTA)

COMPENSI, IMPORTO FISSO, PAGATO UNA SOLA VOLTA PER PAZIENTE RANDOMIZZATO € 5,000,00

COMPENSI, (TR ICOM, IMPORTO FISSO, SU FORNITURA DEL BLOCCO ARCHIVISTICO, PAGATO UNA SOLA VOLTA PER PAZIENTE) € 150,00

I costi per l'esecuzione di biopsie, per la prepaparazione e l'invio del tessuto non graveranno in alcun modo sul **Centro partecipante** e sono ricompresi nei fee sopra riportati

DETTAGLI BANCARI
I pagamenti dovranno essere effettuati presso:
Presso BANCA POPOLARE DI SONDRIO
Ag. 21 Politecnico – Via Edoardo Bonardi, 4
20133 Milano (MI)
IBAN: IT15 C056 9601 6200 0000 2001 X82
CONTO CORRENTE: 000002001X82
CODICE SWIFT: POSOIT22XXX
Comunicazione: Numero istituto / numero dello Studio / numero di pazienti

Le spese di avviamento saranno pagate su fattura alla sottosccrizione del presente Contratto
I pagamenti ICOM saranno effettuati su fattura trimestralmente (marzo, giugno, settembre e dicembte) sulla base di rendicondo predisposto da EORTC e dalidato dallo Sperimentatore Principale (dati minimi da fornire come specificato nelle linee guida CRF). A tal fine, EORTC invierà una proposta di pagamento al **Centro partecipante** con il numero di pazienti che soddisfano questi criteri e per i quali il sito è autorizzato a inviare una fattura a EORTC.

La ripartizione interna dei suddetti pagamenti all'interno del **Centro partecipante** è esclusivamente a discrezione del **Centro partecipante** e non avrà alcun effetto sull'importo totale dovuto da EORTC.

Il **Centro partecipante** è a conoscenza che EORTC non sarà in grado di fornire ulteriore sostegno finanziario ai Centri partecipanti, con l'eccezione delle disposizioni di cui al presente allegato Il **Centro partecipante** accetta di coprire tutti i costi direttamente collegati all'avvio o alla realizzazione dello Studio.

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

in addition at the rate and in the manner for the time being prescribed by law.

This Agreement is subject to registration only in case of use. The stamp costs are charged to EORTC

Based on Directive 2006/112/EC, since January 2010, the place of supply of services to a taxable person acting as such shall be the place where that person has established his business. As EORTC is established in Belgium, your institution should not charge any VAT on the invoice if it is not located in Belgium.

ANNEX 3 – General Data Protection Regulation

The terms Data Controller and/or Controller, Data Processor and/or Processor, Data Subjects, Personal Data and any other terms as they are defined in article 4 of GDPR shall have the meaning set out in GDPR. Terms not otherwise defined in GDPR, when capitalized, shall have the meanings set forth below:

"Sub-processor": means any other Data Processor engaged by any Party in its role of Data Processor or by any of its Sub-processors in the scope of activities under this Contract;

"Data Processing Agreement" or"DPA": means this Annex/contract binding the Data Processor to the Data Controller, setting out the subject, matter and duration of the processing, the nature and purposes of the processing, the type of Personal Data and categories of Data Subjects, taking into account the specific tasks and responsibilities of the processor in the context of the processing to be carried out and the risk to the rights and freedoms of the Data Subject; attached as Annex 3 to the Agreement;

"Professional Contacts' Data": means Personal Data of Parties' employees, fellows, interim workers, students, directors, officers, consultants, agents, affiliates and (if applicable) experts, legal or other professional advisers, members, vendors and subcontractors. The list is not exhaustive.

"Research Subject's Data": means Personal data of patients and other research participants, as relevant to the Study.

Now therefore, the Parties agree as follows:

1. Scope of the DPA

1.1. This DPA covers all data processing activities under the scope of this Contract, including archiving.

Tutti i pagamenti dovuti per lo Studio sono soggetti all'aggiunta di qualsiasi imposta sul valore aggiunto applicabile ovvero di altra imposta applicabile che sarà dovuta in aggiunta al tasso e secondo le modalità per il momento prescritte dalla legge. Gli importi menzionati nel presente Paragrafo comprendono eventuali tasse e/o tributi imposti dal **Centro partecipante** (ad esempio, spese generali e costi di archiviazione) e/o dalle autorità, IVA esclusa ove applicabile.

Il presente Contratto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso. Le spese di bollo sono a carico di EORTC.

In base alla Direttiva 2006/112/CE, a partire da gennaio 2010, il luogo delle prestazioni di servizi resi a un soggetto passivo che agisce in quanto tale è il luogo in cui questi ha fissato la sede della propria attività economica. Poiché EORTC ha sede in Belgio, la Sua istituzione non dovrebbe addebitare l'IVA sulla fattura se non ha sede in Belgio.

ALLEGATO 3- Allegato relativo al Regolamento generale sulla protezione dei dati

I termini Titolare del trattamento dei dati e/o Titolare del trattamento, Responsabile del trattamento dei dati e/o Responsabile del trattamento, Soggetti interessati, Dati personali e qualsiasi altro termine definito nell'art. 4 del Regolamento generale sulla protezione dei dati (General Data Protection Regulation, GDPR), avranno il significato indicato nel regolamento stesso. I termini non altrimenti definiti nel GDPR, se in maiuscolo, avranno il significato indicato di seguito:

"Sub-responsabile del trattamento": indica un terzo Responsabile del trattamento dei dati incaricato da qualsiasi Parte che abbia il ruolo di Responsabile del trattamento dei dati, o da qualsiasi suo Sub-responsabile del trattamento nell'ambito delle attività contemplate nel presente Contratto, previo accordo con il Titolare di cui al punto 4.2.2;

"Accordo sul trattamento dei dati" (Data Processing Agreement, DPA): indica il contratto che vincola il Responsabile del trattamento dei dati al relativo Titolare, il quale stabilisce l'oggetto, la durata, la natura e le finalità del trattamento nonché il tipo di Dati personali e le categorie di Soggetti interessati, tenendo conto delle specifiche mansioni e responsabilità del suddetto responsabile nel contesto del trattamento da effettuare e il rischio relativo ai diritti e le libertà dei Soggetti interessati; Allegato 3 al presente Accordo

"Dati dei Contatti professionali": indica i Dati personali dell'organico e (se del caso) di esperti e membri, fornitori e subappaltatori (inclusi i rispettivi team e personale)

"Dati dei Soggetti coinvolti nella ricerca": indica i Dati personali dei pazienti e di altri partecipanti alla ricerca, per quanto rilevanti per lo Studio

Tutto ciò premesso, le Parti concordano quanto segue

1. Ambito di applicazione del DPA

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

1.2. For the sake of clarity and except when agreed otherwise, the DPA does not intend to limit in any way the liberty of both Parties to use Personal Data for other legitimate purposes in a lawful way and independently from each other. Shall any Party use Personal Data described in DPA for any other purpose than purposes covered by the Contract or in a way that differs from agreed terms, including when resulting from the breach to this Contract, it shall be deemed independent controller in that scope and it is deemed responsible to set the legal basis for the processing activity in that scope.

1.3. Specifically, this DPA is without prejudice to Partner's obligations and rights as controller of the patient medical file, from which some data are copied into the Projects' databases in a pseudonymous form.

2. Processing activities and categories of data processed

2.1. In the scope of the Study, both Parties agree on the list of processing activities and their respective roles, as controller and/or processor as specified below:

2.1.1. EORTC, as Data Controller:

(i) process pseudonymous Research Subject's Data for the purpose of performing research described in the Study, perform further scientific research and share data with other researchers, including outside EU, in compliance with applicable legislation

(ii) process Research Subject's Data for the purpose of on-site source data verification

(iii) process Partner's Professional contacts' data, their relevant vendor's and sub-contractor's data, for the purpose of (a) management and control of Study, (b) its evaluation, (c) audit and supervision, (d) to ensure its legal, regulatory and administrative compliance, (e) to ensure appropriate training and information of involved individuals and (f) in the scope of sharing of pseudonymous Research Subject's Data with other researchers, including outside EU, in compliance with applicable legislation;

2.1.2. EORTC may delegate partially or entirely any of the processing activities described in the section 2.1.1 to vendors and sub-contractors, subject to their appointment as data processors.

2.1.3. Partner, as Data Processor:

i. pseudonymise Research Subject's Data prior to sending them to EORTC in compliance with the applicable legislation and Study requirements as aprouved by relevant regulatory bodies
ii. process Research Subject's Data for the purpose of performing research as planned in the Study as specifically required by as the Data Controller

iii. process Data Controller Professional contacts' data, vendor's and sub-contractor's data, for the purpose of the execution of this Agreement, performance of activities as

1.1. Il presente DPA contempla tutte le attività di trattamento dei dati oggetto del Contratto, inclusa l'archiviazione dei dati.

Per maggiore chiarezza e fatte salve eventuali disposizioni contrarie, il DPA non intende limitare in alcun modo la libertà di entrambe le Parti di utilizzare i Dati personali per altre legittime finalità, in modo lecito e indipendente l'una dall'altra. Qualora una delle Parte dovesse usare i Dati personali descritti nel DPA per finalità diverse da quelle indicate nell'Contratto o in difformità ai termini concordati, anche se ciò sia determinato dalla violazione del presente Contratto, in quell'ambito sarà considerata titolare autonomo del trattamento e avrà cura di individuare la corretta base giuridica a fondamento dell'ulteriore trattamento

1.3. Nello specifico, il presente DPA non pregiudica gli obblighi e i diritti del Partner in quanto titolare del trattamento delle cartelle cliniche dei pazienti, alcuni dati delle quali vengono copiati, in forma pseudonima, nelle banche dati dei Progetti.

2. Attività di trattamento e categorie di dati trattati

2.1. Nell'ambito dello Studio, entrambe le Parti concordano sull'elenco delle attività di trattamento e sui propri ruoli, rispettivamente, di titolare e/o responsabile del trattamento, secondo quanto specificato di seguito:

2.1.1. EORTC, quale Titolare del trattamento dei dati:

i. tratta i Dati pseudonimi dei Soggetti interessati al fine di eseguire la ricerca descritta nello Studio, nonché un'ulteriore ricerca scientifica, e di condividere i dati con altri ricercatori, anche al di fuori dell'UE, in conformità alla legislazione vigente,
ii. tratta i Dati dei Soggetti interessati dalla ricerca per la verifica in loco dei dati originali,
iii. tratta i dati del Personale, dei relativi fornitori e subappaltatori, del Partner, per (a) la gestione e il controllo dello Studio, (b) la sua valutazione, (c) la sua revisione e supervisione, (d) per garantirne la conformità legale, normativa e amministrativa, (e) per assicurare un'adeguata formazione ed informazione dei soggetti coinvolti e (f) nell'ambito della condivisione dei Dati pseudonimi dei Soggetti coinvolti nella ricerca con altri ricercatori, anche al di fuori dell'UE, in conformità alla legislazione vigente.

2.1.2. EORTC può delegare parzialmente o interamente qualsiasi attività di trattamento descritta nella sezione 2.1.1a fornitori e subappaltatori previa loro nomina quali responsabili del trattamento

2.1.3. Il Partner, quale Responsabile del trattamento dei dati:
i. rende pseudonimi i Dati dei Soggetti coinvolti nella ricerca prima di inviarli a EORTC in conformità alla legislazione vigente e ai requisiti dello Studio, così come approvato dagli enti regolatori competenti,

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

allocated, legal, regulatory and administrative compliance as specifically required by the Study Sponsor and Data Controller

2.2. Both parties agree on the categories of data that may be processed in the scope of this Agreement as relevant to activities allocated to each Party and described in the table below.

Data categories	Type of Data Subjects	
	Professional contacts	**Patients and other research participants**
Identification data (e.g. name, surname, date of birth)	Yes	Yes (limited*)
Contact data (e.g. address, phone, e-mail etc...)	Yes (professional)	No
Technical data (e.g. IP address, event logs)	Yes	No
Professional data (e.g. qualification & training, including in a form of curriculum vitae(s)	Yes	No
Economic and financial data (e.g. accounting details)	Yes	No, except for health economics research if part of the Study
Legal data (e.g. any suspicion of fraud or bribery)	Yes	No
Data conveying information about personal life (e.g. quality of life questionnaires, potentially including questions about sex life, etc...)	No	Yes
Data conveying information about origins (e.g. ethnicity etc...)	No	Yes
Health data (e.g. disease, treatments,	No	Yes

ii. tratta i Dati dei Soggetti coinvolti nella ricerca per la relativa esecuzione nel modo programmato nello Studio, in base alle specifiche richieste dal Titolare del trattamento dei dati,

iii. tratta i dati del Personale, dei relativi fornitori e subappaltatori e del Titolare del trattamento dei dati per l'esecuzione del presente Contratto, lo svolgimento delle attività assegnate, la conformità legale, normativa e amministrativa, in base alle specifiche richieste dallo Sponsor dello studio e dal Titolare del trattamento dei dati.

2.2. Entrambe le Parti concordano sulle categorie di dati che possono essere trattati nell'ambito del presente Contratto e secondo quanto descritto nella seguente tabella.

Categorie di dati	Tipo di Soggetti interessati	
	del Personale, dei fornitori e subappaltatori	**di pazienti e altri partecipanti alla ricerca**
Dati identificativi (per es. nome, cognome, data di nascita)	Sì	Sì (limitato*)
Dati di contatto (per es. indirizzo, numero di telefono, indirizzo e-mail, ecc.)	Sì (professionale)	No
Dati tecnici (per es. indirizzo IP, registri degli eventi)	Sì	No
Dati professionali (per es. qualifica e formazione, anche sotto forma di curriculum/a vitae)	Sì	No
Dati economici e finanziari (per es. riscontri contabili)	Sì	No, a eccezione della ricerca farmaeconomica, se è parte dello Studio
Dati legali (per es. eventuali sospetti di frode o tangenti)	Sì	No
Dati relativi alla vita personale (per es.	No	Sì

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

health images etc...)		
Genetic data (e.g. somatic or germ line mutations etc...)	No	Yes

*Collection of identification data related to patients and other research participants at EORTC is limited to the date of birth (only if allowed by the national law); otherwise the access to fully identifiable information is possible only in the scope of the On-site only for the source data verification

3. Obligations of Both Parties

3.1. Both Parties shall process Personal Data in compliance with GDPR and all applicable laws, enactments, regulations, orders, standards and other similar instruments; specifically, both parties shall:

3.1.1. process Personal Data lawfully, fairly and in transparent manner

3.1.2. collect Personal Data only for purposes referred to in the section 3.1 and to limit the data collection to what is needed for achieving these purposes

3.1.3. provide each other with accurate and up to date Personal Data

3.1.4. process personal data in a way that ensures appropriately security of Personal Data and maintains their integrity and confidentiality

3.2. EORTC, in its role of Sponsor of the Study and in relation to the Research Subject's Data, shall not be reasonably likely able to identify or directly contact any patients and other research particpants, or teir living relatives. Partner will not transfer to EORTC any information that would enable direct identification of any research subject, such as but not limited to research subject's name, surname or initials, ID number or hospital chart number.

3.3. By way of exception to the section 3.2, Partner shall grant EORTC or its subcontractors access to relevant parts of research subject's medical file, for the sole purpose of the on-site source data verification in the scope of the Study. This to

questionari per misurare la qualità della vita, tra i quali figurano potenzialmente domande sulla vita sessuale, ecc.)		
Dati relativi alle origini (per es. etnia, ecc.)	No	Sì
Dati relativi alla salute (per es. malattia, trattamenti, immagini che riflettono lo stato di salute, ecc.)	No	Sì
Dati genetici (per es. mutazioni somatiche o sulla linea germinale, ecc.)	No	Sì

*La raccolta dei dati identificativi di pazienti e di altri partecipanti alla ricerca presso EORTC si limita alla data di nascita (solo se consentito dalla legge nazionale); altrimenti l'accesso a informazioni di completa identificazione personale è possibile solo per la verifica in loco dei dati originali

3. Obblighi di entrambe le Parti

3.1. I Dati personali verranno trattati dal Titolare e dal Responsabile in conformità al GDPR e a tutte le leggi, promulgazioni, regolamenti, ordinanze, standard e altri strumenti simili applicabili; nello specifico, entrambe le Parti dovranno:

3.1.1. trattare i Dati personali in maniera lecita, corretta e trasparente

3.1.2. raccogliere i Dati personali per le sole finalità indicate alla sezione 3.1 limitandone la raccolta a quanto necessario per il raggiungimento di tali finalità

3.1.3. scambiarsi reciprocamente Dati personali accurati e aggiornati

3.1.4. trattare i Dati personali in modo da garantirne adeguatamente la sicurezza e preservarne l'integrità e la riservatezza

3.2. EORTC, quale Sponsor dello Studio e in relazione ai Dati dei Soggetti coinvolti nella ricerca, con ragionevole probabilità non sarà in grado di identificare o contattare direttamente alcun paziente e altro partecipante alla ricerca o relativi parenti viventi. Il Partner non trasferirà a

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

enable the Study' Sponsor, to comply with Good Clinical Practice (GCP) principles and its legal obligations and to ensure compliance with the requirements of GDPR article 5 (1.d) ("data accuracy").

3.4. EORTC will ensure it appropriately selects and trains subcontractors and/or individuals performing on-site source data verification, including but not limited to, by putting in place stronger confidentiality clauses.

3.5. Both Parties may exchange the Professional Contacts' Data as relevant for the performance of this Agreement. Therefore, each Party hereby gives permission to the other Party and their designees to process received data and to transfer received data to other parties if relevant to the scope of this Agreement and Study.

3.6. Both Parties represent that, Professional Contacts whose Personal Data are provided to the other Party, has been appropriately informed about and consented (unless other legal basis applies), to the collection and use of their data by the other Party, its partners, vendors and sub-contractors in the scope of this Agreement.

4. Obligations of Partner

4.1. Partner, confirms that:

4.1.1. it has no reason to believe that the legislation applicable to it prevents it from fulfilling the instructions received from Data Controller, as per the scope of this Contract, and its obligations under this Contract and that in the event of a modification of this legislation which is likely to have a substantial adverse effect on the warranties and obligations of this Agreement, it will promptly notify this modification to the Data Controller as soon as it is aware of it, in which case the Data Controller is entitled to suspend the transfer of data and/or terminate this Agreement and any other contract concluded in the scope of the Study; and

4.1.2. it has implemented and keep up to date the technical and organizational security measures before processing the Personal Data (pursuant to the article 32 of GDPR) and, specifically the measure that any natural person acting under its authority, such as principle investigator or any other individual(s) involved in this Study acting under Partner's authority process the data in compliance with this Agreement.

4.2. Partner will:

4.2.1. process the Personal Data only to the extent, and in such a manner as is necessary for it to perform its obligations under this Agreement in relation to execution of Projects, and not for any other purpose; it will process strictly in accordance with documented instructions and/or request made by the Data Controller, including with regard to amendment, transfer or deletion of Personal Data, or any decision to communicate with Data Subjects in such terms and by such method as the Data Controller shall reasonably require;

4.2.2. in the event of subcontracting any of processing activities, inform the Data Controller and obtain its prior written authorization for any Sub-processor selected specifically for the purpose of the performance of the Study;

EORTC alcuna informazione che consentirebbe l'identificazione diretta di un soggetto coinvolto nella ricerca, quale ad esempio, a titolo meramente esemplificativo, nome, cognome o iniziali, numero ID o numero della scheda ospedaliera di tale soggetto.

3.3. In via eccezionale alla sezione 3.2, il Partner garantirà a EORTC o ai suoi subappaltatori l'accesso alle parti pertinenti della cartella clinica del soggetto coinvolto nella ricerca, per la sola verifica in loco dei dati originali relativi allo Studio, per consentire allo Sponsor dello Studio di attenersi ai principi di Buona pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP) e ai suoi obblighi legali nonché per garantire la conformità ai requisiti dell'art 5 (1.d) del GDPR ("precisione dei dati").

3.4. EORTC farà in modo di selezionare e formare adeguatamente i subappaltatori e/o i soggetti che eseguono la verifica in loco dei dati originali, anche, a titolo meramente esemplificativo, ponendo in essere clausole di riservatezza più rigide.

3.5. Entrambe le Parti possono scambiarsi i Dati dei Contatti professionali nella misura necessaria all'adempimento del presente Contratto. Pertanto, ciascuna Parte autorizza l'altra e i suoi incaricati a trattare i dati ricevuti e a trasferirli ad altre parti se pertinenti alle finalità del presente Contratto e dello Studio.

3.6. Entrambe le Parti dichiarano che i Contatti professionali, i cui Dati personali vengono forniti all'altra Parte, sono stati opportunamente informati e autorizzati (a meno che non si applichi un'altra base giuridica) in relazione alla raccolta e all'uso dei loro dati dall'altra Parte, dai suoi partner, fornitori e subappaltatori nell'ambito del presente Contratto

4. Obblighi del Partner

4.1. Il Partner conferma:

4.1.1. di non aver ragione di credere che la legislazione a sé stesso applicabile impedisca di seguire le istruzioni ricevute dal Titolare del trattamento, relativamente a quanto previsto dal presente Contratto, dei dati e di adempiere ai suoi obblighi previsti dal presente Accordo e che, in caso di modifica a tale legislazione che possa pregiudicare sostanzialmente le garanzie e gli obblighi del presente Accordo, la notificherà tempestivamente, non appena ne viene a conoscenza, al Titolare del trattamento dei dati nel qual caso questi ha il diritto di sospendere il trasferimento dei dati e/o di risolvere il presente Accordo e qualsiasi altro contratto concluso nell'ambito dello Studio; e

4.1.2. di aver adottato e tenuto aggiornate le misure di sicurezza tecniche e organizzative prima del trattamento dei Dati personali (ai sensi dell'art. 32 del GDPR) e, in particolare, quella secondo la quale qualsiasi persona fisica che agisce sotto la sua autorità, come ad esempio lo sperimentatore principale o qualsiasi altro soggetto coinvolto nel presente Studio che agisce sotto l'autorità del Partner, tratti i dati in conformità al presente Accordo.

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

4.2.3. in the event of any other sub-processing relevant to this Agreement, but not sub-contracted specifically for the purpose of the performance of the Study, inform the Data Controller about any such sub-processor(s) upon request;

4.2.4. send promptly, upon Data Controller's request, a copy of any Sub-processor agreement relevant to activities falling under the scope of this Agreement to the Data Controller (wether specifically subcontracted for the purposes of this Agreement or not);

4.2.5. enter into a written agreement with any sub-processor, which imposes the same obligations on the Sub-processor as those imposed on Data Processors under this Agreement, so that the processing by the Sub-processor is carried out in accordance with conditions set out in this Agreement;

4.2.6. restrict access to the Personal Data to those of its employees who need access to the Personal Data to meet obligations under this Agreement;

4.2.7. deal promptly and properly with all inquiries from the Data Controller relating to processing of the Personal Data in the scope of this Agreement, to the transfer and to abide by the advice of any supervisory authority concerned with regard to the processing of the data transferred;

4.2.8. submit, at the request of the Data Controller, sufficient information about its data-processing facilities for audit of the processing activities covered by this Agreement to be carried out by the Data Controller, supervisory authority concerned or an inspection body;

4.2.9. assist Data Controller in addressing Data Subject's requests, specifically in relation to the right of access and portability;

4.2.10. assist Data Controller in ensuring compliance with the obligation of the GDPR articles 32 and 36within the limits of information available to the Partner

4.2.11. assit Data controller for the fulfillment of Data Controller's obligations to respond to requests for exercising Data Subject's rights

4.2.12. inform the Data Controller about any request received directly from the Data Subjects without responding to that request, unless it has been otherwise authorized to do so;

4.2.13. without prejudice to the section 4.2.12, make available to the Data Subject or regulatory bodies upon request (i) a copy of this Agreement , or any existing contract for sub-processing, unless any such contract contain commercial information, in which case it may remove such commercial information, and (ii) a summary description of the security measures in those cases where the Data Subject is unable to obtain a copy from the Data Controller;

4.2.14. promptly notify the other Party (in its role of Controller) about any legally binding request for disclosure of the Personal Data by a law enforcement authority unless otherwise prohibited, such as a prohibition under criminal law to preserve the confidentiality of a law enforcement investigation.

4.2. Il Partner:

4.2.1. tratterà i Dati personali solo nei limiti necessari all'adempimento dei propri obblighi previsti dal presente Accordo in relazione all'esecuzione dei Progetti e senza altre finalità; li tratterà in rigorosa conformità con le istruzioni documentate e/o la richiesta presentata dal Titolare del trattamento dei dati, anche per quanto riguarda la modifica, il trasferimento o la cancellazione dei Dati personali ovvero qualsiasi decisione di comunicare con i Soggetti interessati nei termini e con le modalità che il Titolare del trattamento dei dati possa ragionevolmente richiedere;

4.2.2. in caso di subappalto di qualsiasi attività di trattamento, informerà il Titolare del trattamento dei dati e otterrà la sua previa autorizzazione scritta per qualsiasi Sub-responsabile del trattamento selezionato specificamente ai fini dell'esecuzione dello Studio;

4.2.3. in caso di qualsiasi altro sub-trattamento relativo al presente Accordo, ma non subappaltato specificamente per l'esecuzione dello Studio, su richiesta, informerà il Titolare del trattamento dei dati di un qualsiasi sub-responsabile del trattamento;

4.2.4. invierà tempestivamente al Titolare del trattamento dei dati, su richiesta di quest'ultimo, una copia di un eventuale accordo con un Sub-Responsabile del trattamento riguardante le attività che rientrano nell'ambito del presente Accordo (specificamente subappaltato per le finalità del presente Accordo o meno);

4.2.5. stipulerà un accordo scritto con qualsiasi sub-responsabile del trattamento, che imponga a quest'ultimo gli stessi obblighi imposti ai Responsabili del trattamento dei dati previsti dal presente Accordo, in modo che il trattamento da parte del Sub-responsabile sia effettuato in conformità alle condizioni stabilite nel presente Accordo;

4.2.6. limiterà l'accesso ai Dati personali a quei dipendenti che ne hanno bisogno per adempiere agli obblighi previsti da questo Accordo;

4.2.7. gestirà tempestivamente e opportunamente tutte le richieste del Titolare del trattamento dei dati relative al trattamento dei Dati personali nell'ambito del presente Accordo, al trasferimento e ad attenersi al parere di qualsiasi autorità di vigilanza interessata in relazione al trattamento dei dati trasferiti;

4.2.8. dovrà inviare, su richiesta del Titolare del trattamento dei dati, informazioni sufficienti relative alle proprie strutture di trattamento dei dati per la verifica delle attività di trattamento contemplate dal presente Accordo che potrà essere effettuata dal Titolare del trattamento dei dati, dall'autorità di controllo interessata o da un organismo di ispezione;

4.2.9. assisterà il Titolare del trattamento dei dati nella gestione delle richieste dei Soggetti interessati, in particolare per ció che riguarda il diritto di accesso e portabilità;

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

4.2.15. make available to the Data Controller all information necessary to demonstrate compliance with the article 28 of GDPR and contribute to relevant audits and inspections

4.3. for the sake of clarity and specifically in relation to patients, any communication that would normally occure between Partner's Professional contacts' data and patients outside the Study shall not be subject to requirements set in the section 4.2.1

4.4. In the event of any complaint, notice or communication relating directly or indirectly to the processing of the Personal Data or to either party's compliance with the GDPR (including without limitation a request from a Data Subject for access to that person's Personal Data) Partner shall:

4.4.1. immediately inform Data Controller of any such complaint, notice or communication; and

4.4.2. provide Data Controller with full co-operation and assistance and comply with all Data Controller's instructions in the handling of any such complaint, notice or communication.

5. Reporting of Personal Data breaches

5.1. Data Controller shall be responsible for the evaluation of the risk of any data breach.

5.2. Partner shall promptly notify Data Controller about any suspicion of the Personal Data breach and within twenty-four (24) hours of becoming aware of it, by e-mail, to the DPO of Data Controller; in particular, but not limited to:

5.2.1. if any Personal Data is lost or destroyed or becomes damaged, corrupted, unusable, or inaccessible, in which case processor will arrange and bear the cost of restoring such Personal Data on Data Controller's request and in accordance with it instructions; and/or

5.2.2. if processor becomes aware of any unauthorized or unlawful processing of the Personal Data, in which case Processor will provide Data Controller with full co-operation and assistance and comply with all Data Controller's instructions in the handling thereof.

5.3. Without prejudice to the section 3.3 shall EORTC become a recipient of Research Subject's Personal Data which are not properly coded or which shall not be otherwise provided to EORTC, such a situation will be considered by EORTC as Partner's own data breach.

5.4. When section 5.3 applies, EORTC will notify any suspicion of the Personal Data breach and within twenty-four (24) hours of becoming aware of it to the Partner's DPO); Partner shall evaluate the reported event and, if deemed relevant by the Partner, send relevant notification(s) in compliance with GDPR.

6. Data retention period

6.1. Both Parties shall not store Personal Data any longer than permitted by this Agreement

4.2.10. assisterà il Titolare del trattamento dei dati nel garantire la conformità all'obbligo di cui agli artt. 32 e 36 del GDPR entro i limiti delle informazioni disponibili al Partner;

4.2.11. assisterà il Titolare del trattamento dei dati nell'adempimento del suo obbligo di rispondere alle richieste dei Soggetti interessati relative all'esercizio dei loro diritti;

4.2.12. informerà il Titolare del trattamento dei dati di qualsiasi richiesta ricevuta direttamente dai Soggetti interessati senza rispondere alla stessa, salvo diversa autorizzazione in proposito;

4.2.13. ferma restando la sezione 4.2.12, metterà a disposizione del Soggetto interessato o degli enti regolatori, su richiesta, (i) una copia del presente Accordo o di qualsiasi contratto esistente per il sub-trattamento, a meno che tale contratto non contenga informazioni commerciali, nel qual caso lo stesso potrà rimuoverle, e (ii) una descrizione sommaria delle misure di sicurezza nei casi in cui il Soggetto interessato sia impossibilitato a ottenerne una copia dal Titolare del trattamento dei dati;

4.2.14. notificherà tempestivamente all'altra Parte (nel suo ruolo di Titolare del trattamento) qualsiasi richiesta legalmente vincolante di divulgazione dei Dati personali da parte di un'autorità incaricata dell'applicazione della legge, salvo diverse prescrizioni normative o provvedimenti dell'Autorità Giudiziaria quali, ad esempio, un divieto previsto dalla legge penale di garantire la riservatezza di un'indagine da parte di una forza dell'ordine;

4.2.15. metterà a disposizione del Titolare del trattamento dei dati tutte le informazioni necessarie a dimostrare la conformità all'art. 28 del GDPR e contribuirà alle pertinenti revisioni e ispezioni

4.3. per maggiore chiarezza e per quanto riguarda, nello specifico, i pazienti, qualsiasi comunicazione che normalmente intercorrerebbe al di fuori dello Studio tra il personale del Partner e i pazienti non sarà soggetta ai requisiti enunciati nella sezione 4.2.1

4.4. In caso di reclamo, notifica o comunicazione direttamente o indirettamente correlata al trattamento dei Dati personali o alla conformità di entrambe le parti al GDPR (compresa, a titolo meramente esemplificativo, la richiesta di un Soggetto interessato ad accedere ai propri Dati personali), il Partner dovrà:

4.4.1. informare immediatamente il Titolare del trattamento dei dati di qualsiasi reclamo, notifica o comunicazione di questo tipo; e

4.4.2. fornire al Titolare del trattamento dei dati piena cooperazione e assistenza e attenersi a tutte le sue istruzioni nella gestione di tale reclamo, notifica o comunicazione.

5. Segnalazione delle violazioni dei Dati personali

5.1. Il Titolare del trattamento dei dati sarà tenuto a valutare il rischio di qualsiasi violazione di dati.

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

DocuSign Envelope ID: 483D262B-6CB4-4878-9E61-50974AAB3797

6.2. In order to comply with the legislation applicable in the field of clinical research, both Parties shall keep Personal Data being part of the trial master file for at least twenty-five (25) years after the end of the Study.

6.3. Further research projects performed in compliance with the section 2.1, shall comply with the archiving period imposed by the applicable legislation;

6.4. For the sake of clarity , the same Personal Data may be subject to multiple Agreements and used in the framework of different scopes or projects; without prejudice to the section 6.1, EORTC, as Data Controller, will not delete or fully anonymise any Personal Data and specifically Research Subject's Data without careful verification of all Agreements in place in the view of its legal obligations and limitation at the time of expected end of Personal Data storage;

6.5. Insofar Research Subject's Data are concerned, Partner shall notify EORTC 60 days prior to the end of the retention period referred to in the section 6.2 and it shall not delete any data without EORTC's specific authorisation for doing so.

7. Liability and Indemnification

The Parties agree that any liability in relation to the protection of Personal Data under this Agreement and this DPA shall be governed by the rules set-up in GDPR and specifically its article 82 ("Right to compensation and liability"). The Parties may not rely on a breach of its obligations by a Sub-processor to avoid their own liabilities.

8. Survival

This DPA shall survive the termination of the Agreement insofar as any Party is still processing Personal Data in accordance with this Agreement.

9. Notices and Administrative/Legal Contact Persons

9.1. To exercise rights of individuals under data protection laws, for the reporting of data breaches or for any other communication in relation to the data protection, Parties can contact:

- EORTC's data protection officer at dpo@eortc.org .
- Partner's data protection officer at dpo@istitutotumori.mi.it.

5.2. Il Partner dovrà tempestivamente notificare, entro ventiquattro (24) ore da quando ne viene a conoscenza, tramite e-mail, qualsiasi sospetto di violazione dei Dati personali al Titolare del trattamento dei dati e al Responsabile della protezione dei dati (Data Protection Officer, DPO) del Titolare del trattamento, in particolare, a titolo meramente esemplificativo:

5.2.1. se alcuni Dati personali vengono smarriti, distrutti, danneggiati, alterati, diventano inutilizzabili o inaccessibili, il responsabile del trattamento predisporrà, facendosi carico dei relativi costi, il ripristino degli stessi, su richiesta del Titolare del trattamento dei dati e in conformità alle sue istruzioni; e/o

5.2.2. se il responsabile del trattamento viene a conoscenza di un eventuale trattamento non autorizzato o illegale dei Dati personali, fornirà al Titolare del trattamento dei dati piena cooperazione e assistenza e si atterrà a tutte le sue istruzioni nella gestione dello stesso.

5.3. Ferma restando la sezione 3.3, EORTC diverrà un destinatario dei Dati personali dei Soggetti coinvolti nella ricerca che non sono correttamente codificati o che non saranno altrimenti forniti a EORTC; una siffatta situazione sarà considerata da EORTC una violazione dei dati personali da parte del Partner.

5.4. Quando si applica la sezione 5.3, EORTC notificherà, entro ventiquattro (24) ore da quando ne viene a conoscenza, qualsiasi sospetto di violazione dei Dati personali al DPO del Partner; questi valuterà l'evento segnalato e, se lo riterrà opportuno, invierà relativa/e notifica/he in conformità al GDPR.

6. Periodo di conservazione dei dati

6.1. Nessuna delle Parti conserverà i Dati personali più a lungo di quanto consentito dal presente Accordo

6.2. Ai fini della conformità con la legislazione applicabile in materia di ricerca clinica, entrambe le Parti continueranno a conservare i Dati personali nel fascicolo permanente della sperimentazione per almeno venticinque (25) anni dalla fine dello Studio.

6.3. Gli ulteriori progetti di ricerca svolti in conformità alla sezione 2.1 dovranno rispettare il periodo di archiviazione imposto dalla legislazione vigente e di cui verrà fornita agli interessati idonea informativa;

6.4. Per maggiore chiarezza, gli stessi Dati personali di EORTC possono, salvo contrarie disposizioni di legge, essere soggetti a molteplici Accordi e usati nel quadro di diversi ambiti o progetti; ferma restando la sezione 6.1, EORTC, in qualità di Titolare del trattamento dei dati, non eliminerà né renderà completamente anonimi i Dati personali, e nello specifico i Dati dei Soggetti coinvolti nella ricerca, senza un'attenta verifica di tutti gli Accordi vigenti in relazione ai propri obblighi e limitazioni legali alla scadenza attesa del periodo di conservazione dei Dati personali;

6.5. Per quanto concerne i Dati dei Soggetti coinvolti nella ricerca, il Partner dovrà effettuare le relative

s.c. Affari Generali e Legali
Il Direttore

notifiche a EORTC, con 60 giorni di anticipo rispetto alla scadenza del periodo di conservazione di cui alla sezione 6.2 e non dovrà eliminare i Dati senza l'autorizzazione specifica di EORTC a tal proposito.

7. Responsabilità e Risarcimento

Le Parti convengono che qualsiasi responsabilità prevista da questo Accordo sarà disciplinata dalle norme adottate nel GDPR e in particolare all'art. 82 ("Diritto a indennità e responsabilità"). Le Parti non possono sfruttare una violazione dei propri obblighi da parte di un Sub-responsabile del trattamento per evitare le proprie responsabilità.

8. Modalità di risoluzione

Il presente Accordo non può essere risolto da nessuna delle Parti se una di esse sta ancora eseguendo il trattamento dei Dati personali.

9. Notifiche e Referenti amministrativi/legali

9.3. Per esercitare i diritti dei soggetti previsti dalle leggi in materia di protezione dei dati, per la segnalazione delle violazioni dei dati o per qualsiasi altra comunicazione relativa alla protezione dei dati, le Parti possono contattare:

- il responsabile della protezione dei dati di EORTC all'indirizzo dpo@eortc.org.

- il responsabile della protezione dei dati del Partner all'indirizzo dpo@istitutotumori.mi.it.

s.c. Affari Generali e Legale
Il Direttore