

DELIBERAZIONE N. 570 DEL 26/06/2025	
OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALLO SVOLGIMENTO PRESSO LA U.O.S.D. SPERIMENTAZIONI CLINICHE: FASE 1 E MEDICINA DI PRECISIONE DELL'ISTITUTO REGINA ELENA DELLA SPERIMENTAZIONE DAL TITOLO "STUDIO DI FASE 3, PROSPETTICO, IN APERTO, RANDOMIZZATO DI ACASUNLIMAB (GEN1046) IN COMBINAZIONE CON PEMBROLIZUMAB RISPETTO A DOCETAXEL IN SOGGETTI CON CANCRO POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE METASTATICO POSITIVO PER PD-L1 IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON UN INIBITORE DI PD-1/PD-L1 E CHEMIOTERAPIA CONTENENTE PLATINO (AB-BILITY NSCLC-06) " PROT. GCT1046-06 ED APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON GENMAB A/S EudraCT n. 2024-512998-27-00 RESPONSABILE: Dr. Lorenza Landi R.S. IFO/105/CTIS/25	
Esercizi/o e conto . Centri/o di costo . - Importo presente Atto: € . - Importo esercizio corrente: € . Budget - Assegnato: € - - Utilizzato: € - - Residuo: € - Autorizzazione n°: - Servizio Risorse Economiche: Giovanna Evangelista	STRUTTURA PROPONENTE UOSD Servizio Amministrativo Ricerca Il Dirigente Responsabile Giovanna Evangelista Responsabile del Procedimento Carlotta Rodinò L'Estensore Carlotta Rodinò Proposta n° DL-498-2025
PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO Positivo Data 25/06/2025 IL DIRETTORE SANITARIO f.f. Costanza Cavuto	PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Positivo Data 24/06/2025 IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Massimo Armitari
Parere del Direttore Scientifico IRE f.f. Giovanni Blandino data 18/06/2025 Positivo Parere del Direttore Scientifico ISG Maria Concetta Fargnoli data 23/06/2025 Positivo	
La presente deliberazione si compone di n° 12 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale: Allegato 1 di 67 pag. Allegato 2 di 3 pag.	

Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca

Visto	il decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;
Visti	il decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288 e il decreto legislativo 23 dicembre 2022 n. 200 di riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;
Vista	la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;
Visto	l'Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19.02.2019 e approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2.07.2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02.12.2020, n. 46 del 21/01/2021 e n. 380 del 25.03.2021, approvate dalla Direzione Salute ed Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30.03.2021;
Visto	il Decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00015 del 12 febbraio 2025 avente ad oggetto "Nomina del Direttore Generale dell'Azienda Sanitaria Locale dell'IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (Art. 8, comma 7 bis, della legge regionale 16 giugno 1994, n. 18 e s.m.i.)";
Vista	la deliberazione n. 160 del 18 febbraio 2025 di presa d'atto dell'insediamento del Direttore Generale dell'IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri Dott. Livio De Angelis;
Vista	la deliberazione n. 293 del 31.03.2025 con la quale il Dott. Massimo Armitari è stato nominato Direttore Amministrativo degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO);
Vista	la deliberazione n. 367 del 23 aprile 2024 con la quale la Dott.ssa Costanza Cavuto è stata nominata Direttore Sanitario f.f. degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri;
Visto	il D.M. del Ministero della Salute del 20 giugno 2024 di conferma del riconoscimento del carattere scientifico dell'IRCCS di diritto pubblico a Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) relativamente alla disciplina di "oncologia" per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) e alla disciplina di "dermatologia" per l'Istituto Santa Maria e San Gallicano (ISG);
Vista	la deliberazione n. 877 del 29 ottobre 2024 di presa d'atto del Decreto del Ministero della Salute del 12 settembre 2024 con la quale la Prof.ssa Maria Concetta Fargnoli è stata nominata Direttore Scientifico dell'IRCCS Santa Maria e San Gallicano;
Vista	la deliberazione n. 171 del 28 febbraio 2025 con la quale il Prof. Giovanni Blandino, Direttore della U.O.C. di Ricerca Traslazionale Oncologica, è stato nominato a

decorrere dal 1° marzo 2025, Direttore Scientifico dell'Istituto Regina Elena facente funzione;

- Visto il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico”;
- Visto il Decreto Legislativo 13 settembre 2012, n. 158 “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute” (G.U. n. 241 del 13.09.2012) convertito, con modificazioni dalla L. 08 novembre 2012, n. 189 (in S.O. n.201, relativo alla G.U. n. 263 del 10.11.2012);
- Vista la Deliberazione n. 441 del 27 maggio 2024 avente ad oggetto: “Approvazione ed adozione del nuovo Regolamento degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) per le Sperimentazioni Cliniche di fase 1, 2, 3 e 4, per gli Studi Osservazionali e/o non interventistici, per gli Studi Clinici non farmacologici”;
- Visto l'Atto di Delega dell'11 marzo 2025 del Direttore Generale IFO Dr. Livio De Angelis al Prof. Giovanni Blandino, Direttore Scientifico IRE f.f., e alla Prof.ssa Maria Concetta Fagnoli, Direttore Scientifico ISG, alla firma dei contratti relativi alle Sperimentazioni Cliniche e agli Studi Osservazionali;
- Visto il Regolamento (UE) n. 536/2014 del parlamento europeo e del consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE;
- Visto il Regolamento di Esecuzione (UE) 2022/20 della Commissione, del 7 gennaio 2022, recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la definizione delle norme e delle procedure per la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche;
- Visto il Decreto del Ministero della Salute del 27 gennaio 2023, Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione ed alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco;
- Premesso che la Sperimentazione dal titolo “Studio di fase 3, prospettico, in aperto, randomizzato di acasunlimab (GEN1046) in combinazione con pembrolizumab rispetto a docetaxel in soggetti con cancro polmonare non a piccole cellule metastatico positivo per PD-L1 in seguito a trattamento con un inibitore di PD-1/PD-L1 e chemioterapia contenente platino (ABBILITY NSCLC-06)”, Prot. GCT1046-06, EudraCT n. 2024-512998-27-00, promosso da Genmab A/S, è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui

all'art. 80 del Regolamento, in data 24 gennaio 2025 che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Regione Toscana – Area Vasta Sud Est;

che la Sperimentazione fa parte di una sperimentazione combinata che esamina il Medicinale Sperimentale in parallelo con il test per la diagnostica in vitro VENTANA PD-L1 (SP263) di Roche Diagnostics in base a un protocollo separato (RD007093) di uno studio sulle prestazioni del dispositivo IVD dal titolo “Test RxDx PD-L1 (SP263) nello studio Genmab GCT1046-06” il cui Promotore è Roche Diagnostics;

che la U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena è stata scelta quale Centro Partecipante allo Studio, poiché in possesso delle competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della Sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;

che lo Studio Prot. GCT1046-06, annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n. IFO/105/CTIS/25, pertanto si svolgerà presso la U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, sotto la responsabilità della Dr.ssa Lorenza Landi;

Preso atto che si tratta di una sperimentazione di Fase 3, multicentrica, randomizzata, in aperto, internazionale, volta a confrontare l'efficacia e la sicurezza di acasunlimab in combinazione con pembrolizumab rispetto a docetaxel in soggetti con cancro polmonare non a piccole cellule metastatico positivo per PD-L1 (cellule tumorali $\geq 1\%$) che sono stati trattati con un inibitore di PD-1/PD-L1 e con chemioterapia contenente platino, somministrati in combinazione o in sequenza nel contesto metastatico;

che lo Studio è stato sottoposto alla verifica privacy e ha ottenuto parere favorevole in data 31 marzo 2025;

Vista la proposta di accordo negoziata tra gli IFO e il Promotore, finalizzata e firmata in data 23 aprile 2025;

Tenuto conto che la Dr.ssa Lorenza Landi, Dirigente Medico della U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell'IRE, in qualità di Principal Investigator dello Studio, ha trasmesso in data 14 maggio 2025, ai sensi del vigente Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche, la Scheda Riepilogativa allegata alla presente e che ne costituisce parte integrante e sostanziale, comunicando l'unità operativa di seguito indicata che parteciperà allo Studio, fermo restando che eventuali richieste di integrazioni o modifiche dell'equipe saranno acquisite dagli uffici preposti, previo parere favorevole del Direttore Scientifico IRE:

Medici:

Francesca Fusco (OM2)

Martina Brandi (Fase I)

Gabriele Minuti (Fase I)

Corrado Orciuolo (OM2)
Vincenzo Pio Di Noia (OM2)
Silvia Carpano (OM2)
Maristella Giammaruco (OM2)
Fabiana Letizia Cecere (OM2)
Federico Cappuzzo (OM2)
Iole Cordone (Biobanca)
Edoardo Pescarmona (Anat. Pat.)
Antonello Vidiri (Rad.)
Fabio Maramao (Card.)
Fulvia Pimpinelli (Microbiol. e Virol.)

Personale del Comparto:

Isabella Bertazzi (Fase I)
Fabrizio Leone (Onc. Trasl.)
Giovanni Blandino (Onc. Trasl.)

Farmacisti:

Matilde Pasquantonio
Eva Zuzolo
Carmen Caruso

Study Coordinator/Data Manager:

Barbara Conforti

che presso la U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell'IRE è prevista l'inclusione di circa 2 soggetti ed essendo uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo, con il limite del numero massimo di 702 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale, il numero dei pazienti potrà variare, in più o in meno;

Tenuto presente che il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della stessa, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Acasunlimab (GEN1046) e Pembrolizumab) e gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro ed a provvedere con oneri a proprio carico alla fornitura dei medicinali ausiliari e della terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione;

Considerato che il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., gli Strumenti meglio descritto di seguito, unitamente al pertinente materiale d'uso:

- n. 1 Tablet: Lenovo K10 dal valore commerciale di circa € 198,00 (euro centonovantotto/00)

- n. 1 Handheld: Moto G32 dal valore commerciale di circa € 207,00 (euro ducentosette/00)

Preso atto	che le schede tecniche del materiale sopracitato, complete di certificato di conformità e marchio CE e del manuale d'uso, conservate agli atti presso l'Ente; che le spese di manutenzione ordinaria e straordinaria, così come le manutenzioni preventive e correttive, saranno a carico del Promotore, salvo il disposto dell'art. 1808, comma secondo, c.c.; che le verifiche di sicurezza elettrica ed il collaudo iniziale andranno effettuati in collaborazione con i tecnici degli IFO al momento della consegna;
Considerato	che il Promotore corrisponderà all'Ente un compenso per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari a € 38.132,00 (euro trentaudemilacentotrentadue/00) per il Braccio A e €22.552,00 (euro ventidueemilacinquecentocinquantadue/00) per il Braccio B, per paziente, come meglio dettagliato nel Budget allegato al contratto <i>sub</i> A; che gli esami di laboratorio/strumentali, richiesti dal Protocollo, così come approvati dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto compresi nel corrispettivo per paziente e dettagliato nell'Allegato A; che inoltre, tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile; che ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità;
Precisato	che il presente atto non comporta oneri a carico degli I.F.O.;
Tenuto presente	che il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB24046934A20, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009);
Ritenuto	di prendere atto del parere favorevole espresso dal Comitato Etico competente e per l'effetto di autorizzare l'esecuzione presso la U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena

della Sperimentazione dal titolo “Studio di fase 3, prospettico, in aperto, randomizzato di acasunlimab (gen1046) in combinazione con pembrolizumab rispetto a docetaxel in soggetti con cancro polmonare non a piccole cellule metastatico positivo per PD-L1 in seguito a trattamento con un inibitore di PD-1/PD-L1 e chemioterapia contenente platino (ABBILITY NSCLC-06)”, Prot. GCT1046-06, EudraCT n. 2024-512998-27-00, annotata sul Registro Sperimentazioni IFO con il n. IFO/105/CTIS/25;

di approvare l’accordo sottoscritto con Genmab A/S, Promotore dello Studio, per lo svolgimento della Sperimentazione Prot. GCT1046-06, nello schema allegato alla presente che ne costituisce parte integrante e sostanziale;

Attestato

che il presente provvedimento, a seguito dell’istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell’art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all’art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005;

Propone

per i motivi di cui in narrativa che si intendono integralmente confermati:

di autorizzare lo svolgimento, presso la U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell’Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, sotto la responsabilità della Dr.ssa Lorenza Landi, dello Studio dal titolo: “Studio di fase 3, prospettico, in aperto, randomizzato di acasunlimab (gen1046) in combinazione con pembrolizumab rispetto a docetaxel in soggetti con cancro polmonare non a piccole cellule metastatico positivo per PD-L1 in seguito a trattamento con un inibitore di PD-1/PD-L1 e chemioterapia contenente platino (ABBILITY NSCLC-06)”, Prot. GCT1046-06, EudraCT n. 2024-512998-27-00, annotata sul Registro Sperimentazioni IFO con il N. IFO/105/CTIS/25;

di approvare l’accordo sottoscritto con Genmab A/S, Promotore dello Studio, nello schema allegato alla presente che ne costituisce parte integrante e sostanziale, per lo svolgimento della Sperimentazione Prot. GCT1046-06;

di prendere atto che la Dr.ssa Lorenza Landi, Dirigente Medico della U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell’IRE, in qualità di Principal Investigator dello Studio, ha comunicato in data 14 maggio 2025, ai sensi del vigente Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche, l’unità operativa di seguito indicata che parteciperà allo Studio, fermo restando che eventuali richieste di integrazioni o modifiche dell’equipe saranno acquisite dagli uffici preposti, previo parere favorevole del Direttore Scientifico IRE:

Medici:

Francesca Fusco (OM2)

Martina Brandi (Fase I)
Gabriele Minuti (Fase I)
Corrado Orciuolo (OM2)
Vincenzo Pio Di Noia (OM2)
Silvia Carpano (OM2)
Maristella Giammaruco (OM2)
Fabiana Letizia Cecere (OM2)
Federico Cappuzzo (OM2)
Iole Cordone (Biobanca)
Edoardo Pescarmona (Anat. Pat.)
Antonello Vidiri (Rad.)
Fabio Maramao (Card.)
Fulvia Pimpinelli (Microbiol. e Virol.)

Personale del Comparto:

Isabella Bertazzi (Fase I)
Fabrizio Leone (Onc. Trasl.)
Giovanni Blandino (Onc. Trasl.)

Farmacisti:

Matilde Pasquantonio
Eva Zuzolo
Carmen Caruso

Study Coordinator/Data Manager:

Barbara Conforti

di prendere atto che presso la U.O.S.D. Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione dell'IRE è prevista l'inclusione di circa 2 soggetti ed essendo uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo, con il limite del numero massimo di 702 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale, il numero dei pazienti potrà variare, in più o in meno;

di accettare dal Promotore la fornitura gratuita per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della stessa, dei prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Acasunlimab (GEN1046) e Pembrolizumab) e gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro ed a provvedere con oneri a proprio carico alla fornitura dei medicinali ausiliari e della terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione;

di accettare dal Promotore, in comodato d'uso gratuito, gli Strumenti meglio descritto di seguito, unitamente al pertinente materiale d'uso:

- n. 1 Tablet: Lenovo K10 dal valore commerciale di circa € 198,00 (euro centonovantotto/00)

- n. 1 Handheld: Moto G32 dal valore commerciale di circa € 207,00 (euro ducentosette/00)

di accettare che il Promotore corrisponda all'Ente un compenso pari ad € 38.132,00 (euro trentaudemilacentotrentadue/00) per il Braccio A e €22.552,00 (euro ventiduemilacinquecentocinquantadue/00) per il Braccio B, per paziente, come meglio dettagliato nel Budget allegato al contratto *sub* A;

di prendere atto che gli esami di laboratorio/strumentali, richiesti dal Protocollo, così come approvati dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto compresi nel corrispettivo per paziente e dettagliato nell'Allegato A;

di prendere atto che, tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A, saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile;

di prendere atto che il presente atto non comporta oneri a carico degli I.F.O.;

di prendere atto che il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB24046934A20, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009);

La Struttura proponente curerà tutti gli adempimenti per l'esecuzione della presente deliberazione.

Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca

Giovanna Evangelista

Il Direttore Generale

- Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i.;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006 n. 2;
- Visto il decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288 e il decreto legislativo 23 dicembre 2022 n. 200 “Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”;
- Visto l’Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 ed approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02 dicembre 2020, n. 46 del 21 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute e Integrazione Socio-sanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021;
- Visto l’art. 3 comma 6 del D.lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l’art. 8 comma 7 della L.R. del Lazio n. 18/94.
- In virtù dei poteri di cui alla delibera IFO n. 160 del 18 febbraio 2025 inerente l’insediamento del Direttore Generale Dott. Livio De Angelis;
- Preso atto che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso a seguito dell’istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell’art. 1 della legge 20/94 e s.m.i., nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all’art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005.
- Visto il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario Aziendale;
- ritenuto di dover procedere;

Delibera

di approvare la proposta così formulata concernente “*AUTORIZZAZIONE ALLO SVOLGIMENTO PRESSO LA U.O.S.D. SPERIMENTAZIONI CLINICHE: FASE 1 E MEDICINA DI PRECISIONE DELL’ISTITUTO REGINA ELENA DELLA SPERIMENTAZIONE DAL TITOLO “STUDIO DI FASE 3, PROSPETTICO, IN APERTO, RANDOMIZZATO DI ACASUNLIMAB (GEN1046) IN COMBINAZIONE CON PEMBROLIZUMAB RISPETTO A DOCETAXEL IN SOGGETTI CON CANCRO POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE METASTATICO POSITIVO PER PD-L1 IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON UN INIBITORE DI PD-1/PD-L1 E CHEMIOTERAPIA CONTENENTE PLATINO (ABBILITY NSCLC-06) ” PROT. GCT1046-06 ED APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON GENMAB A/S* EudraCT n. 2024-512998-27-00

RESPONSABILE: Dr. Lorenza Landi R.S. IFO/105/CTIS/25” e di renderla disposta.

Il Direttore Generale

Dott. Livio De Angelis

Documento firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs 82/2005 s.m.i. e norme collegate

CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR THE DRUG(S) “A Prospective, Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Acasunlimab (GEN1046) in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel in Subjects With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With a PD 1/PD L1 Inhibitor and Platinum-Containing Chemotherapy (ABBIL1TY NSCLC 06)” BETWEEN Istituti Fisioterapici Ospitalieri with registered office in Via Elio Chianesi, 53 - 00144 Rome Tax code. 02153140583 VAT number 01033011006 (henceforth referred to simply as the “Entity”) in the person of its legal representative Dr. Livio De Angelis, as General Director, who has endowed with appropriate powers to sign this act the IRE Scientific Director Prof. Giovanni Blandino, just delegated on 11/03/2025. AND Genmab A/S, headquartered in Carl Jacobsens Vej 30, 2500 Valby, Denmark, Tax Code and VAT no. 2102 3884, in the person of Eric Aleixo de Faria, as Associate Director, Global Clinical Trial Management Operations (hereinafter the “Sponsor”) Hereinafter referred to individually/collectively as “Party/Parties” Whereas: A. it is in the interest of the Sponsor to carry out, pursuant to Regulation (EU) no. 536/2014 (hereinafter the “Regulation”), the clinical trial entitled: “A Prospective, Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Acasunlimab	CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI “Studio di Fase 3, prospettico, in aperto, randomizzato di acasunlimab (GEN1046) in combinazione con pembrolizumab rispetto a docetaxel in soggetti con cancro polmonare non a piccole cellule metastatico positivo per PD-L1 in seguito a trattamento con un inibitore di PD-1/PD-L1 e chemioterapia contenente platino (ABBIL1TY NSCLC-06)” TRA Istituti Fisioterapici Ospitalieri con sede legale in Via Elio Chianesi, 53 – 00144 Roma C.F. 02153140583 P.IVA 01033011006 (d’ora innanzi denominato semplicemente come “Ente”) nella persona del suo legale rappresentante Dr. Livio De Angelis, in qualità di Direttore Generale, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il Direttore Scientifico IRE f.f. Prof. Giovanni Blandino, giusta delega del 11/03/2025. E Genmab A/S con sede legale in Carl Jacobsens Vej 30, 2500 Valby, Denimarca, C.F. n. e P. IVA n. 2102 3884, in persona di Eric Aleixo de Faria, in qualità di Associate Director, Global Clinical Trial Management (d'ora innanzi denominato/a “Promotore”) di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente “la Parte/le Parti” Premesso che: A. è interesse del Promotore effettuare, ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014 (di seguito “Regolamento”), la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3, prospettico, in aperto,
---	--

(GEN1046) in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel in Subjects With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With a PD 1/PD L1 Inhibitor and Platinum-Containing Chemotherapy (ABBIL1TY NSCLC 06)" (hereinafter the "Trial"), having as its object the Protocol version no. 1.0 of 23 May 2024 and its subsequent duly approved amendments (hereinafter the "Protocol"), EudraCT code no. 2024-512998-27-00 at the Entity, under the responsibility of Dr. Landi Lorenza, in his capacity as Scientific Responsible for the experimentation which is the subject of this Agreement (hereinafter "Principal Investigator"), at U.O.S.D. Sperimentazioni cliniche: Fase 1 e medicina di precisione (hereinafter "Trial Centre"); B. the Sponsor has identified Dr. Mariana Sacchi as the scientific contact for the part of its competence. The Sponsor may change the scientific and technical contact for the par falling within its competence by notifying the Entity in writing; C. the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is suitable facility for the Trial to be conducted in accordance with the applicable regulations; D. the Principal Investigator and his/her direct healthcare staff qualified according to the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of it (hereinafter "Co-investigators"), as well as all other subjects playing any part in the Trial under the supervision of the Principal Investigator are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with the current regulations regarding the conflict of interest;	randomizzato di acasunlimab (GEN1046) in combinazione con pembrolizumab rispetto a docetaxel in soggetti con cancro polmonare non a piccole cellule metastatico positivo per PD-L1 in seguito a trattamento con un inibitore di PD-1/PD-L1 e chemioterapia contenente platino (ABBIL1TY NSCLC-06)" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 1.0 del 23 Maggio 2024 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2024-512998-27-00 presso l'Ente, sotto la responsabilità della Dott.ssa _Lorenza Landi, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), nella U.O.S.D. Sperimentazioni cliniche: Fase 1 e medicina di precisione (di seguito "Centro di sperimentazione"); B. Il Promotore ha individuato quale referente scientifico per la parte di propria competenza il dott. Mariana Sacchi. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente; C. Il Centro di sperimentazione possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente; D. Lo Sperimentatore principale ed i suoi diretti collaboratori, qualificati in base al Protocollo ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione di esso (di seguito "Co-sperimentatori"), così come tutti gli altri soggetti che svolgano qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore principale, sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;
--	--

E. except as otherwise subsequently agreed in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial in its own facilities. F. The <i>Entity</i>, while being equipped with equipment suitable for the execution of the Trial, shall receive from the Sponsor, a free loan for use pursuant to and for the purposes of the Civil Code, the equipment and/or goods essential for the successful completion of the Trial, listed in Article 5 of this Agreement; G. The Trial is part of a combined trial investigating the Trial Drug in parallel to the Roche Diagnostics VENTANA PD-L1 (SP263) In-Vitro-Diagnostics Assay under a separate IVD Performance Study protocol RD007093 entitled "PD-L1 (SP263) RxDx Assay in Genmab Study GCT1046-06" (the "IVD Performance Study"). The sponsor of the IVD Performance Study part of the combined trial is Roche Diagnostics represented by Ventana Medical Systems, Inc. & its Affiliates. The collaboration between Roche Diagnostics and Sponsor is governed by a Master Collaboration Agreement (effective date 17 May 2021); H. The Entity has the facilities and expertise to conduct the activities for the IVD Performance Study as outlined in Annex B and has agreed to perform the IVD Performance Study on the terms and conditions as set forth herein; I. The Trial has been duly authorized in accordance with Chapter II of the Regulation, following the AIFA national authorization decision uploaded on the EU portal referred to in Article 80 of the Regulation on 24 January 2025, which includes the opinion issued by the Territorial Ethics Committee Regione Toscana – Area Vasta Sud Est;	E. salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture; F. l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto; G. la Sperimentazione fa parte di una sperimentazione combinata che esamina il Medicinale Sperimentale in parallelo con il test per la diagnostica in vitro VENTANA PD-L1 (SP263) di Roche Diagnostics in base a un protocollo separato (RD007093) di uno studio sulle prestazioni del dispositivo IVD dal titolo "Test RxDx PD-L1 (SP263) nello studio Genmab GCT1046-06" (lo "Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD"). Il Promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD che fa parte della sperimentazione combinata è Roche Diagnostics, rappresentata da Ventana Medical Systems, Inc. e dalle sue affiliate. La collaborazione tra Roche Diagnostics e il Promotore è regolata da un Contratto di collaborazione principale (data di decorrenza: 17 maggio 2021); H. l'Ente dispone delle strutture e delle competenze necessarie per condurre le attività previste dallo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, come illustrato nell'Allegato B, e ha accettato di condurre lo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD nel rispetto dei termini e delle condizioni ivi illustrati; I. la Sperimentazione è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento in data 24 gennaio 2025, che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Regione Toscana – Area Vasta Sud Est;
--	---

- J. In accordance with Article 76 of the Regulation and the applicable national provisions, Sponsor took out an insurance policy as detailed in Article 8 of this Agreement;
- K. Sponsor has engaged IQVIA Ltd. and its affiliates (the "CRO"), a contract research organization, acting as an independent contractor on behalf of Sponsor for the purpose of managing the Trial, including the administration of payment of the amounts agreed upon, due under this Agreement;
- L. during the negotiation of this Agreement, the Parties relied on the scheme approved by the National Coordination Center of Territorial Ethics Committees pursuant to Article 2, Paragraph 6, of the Law no.3 of 11 January 2018 and, respecting the homogeneity of the administrative, economic, insurance aspects referred to therein.

In consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows

Art. 1 – Entirety of Agreement

1.1. The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and all the Annexes including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.

Art. 2 – Subject matter of the Agreement

2.1. The Sponsor hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalized by the necessary deeds of amendment, duly signed.

2.2. The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws applicable to clinical drug

- J. ai sensi dell'art. 76 del Regolamento e delle disposizioni nazionali applicabili, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato all'art.8 del presente Contratto;
- K. il Promotore ha coinvolto IQVIA Limited e le sue affiliate (la "CRO"), un'organizzazione di ricerca a contratto, che agisce come contraente indipendente per conto del Promotore, allo scopo di gestire la Sperimentazione, compreso l'amministrazione del pagamento degli importi accordati, dovuti ai sensi del presente Contratto;
- L. nella negoziazione del presente Contratto le Parti si sono basate sullo schema approvato dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali ai sensi dell'art. 2, comma 6, della l. 11 gennaio 2018 n. 3 e, nel rispetto dell'omogeneità degli aspetti amministrativi, economici, assicurativi ivi richiamata.

tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 – Interezza del Contratto

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 – Oggetto

2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di

trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.

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

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

2.5. The Sponsor and the Principal Investigator, having an obligation to protect patients' safety, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), in the manner provided for by Article 38 of Regulation (EU) 536/2014, subject to the Sponsor's obligation to immediately inform the Ethics Committee, the Competent Authority and the Trial centers as well as the participants in the study, of any new events, the measures taken and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws. The Sponsor, having been informed by the Principal Investigator of a serious adverse event, promptly communicates to the electronic database all the serious and suspected adverse events within the terms referred to in Paragraph 2 of Article of Regulation (EU) 536/2014, also pursuant to Paragraph 3 by reporting.

2.6 As the Trial involves the competitive inclusion of patients, the Entity expects to include approximately 2 patients, with a global maximum of 702 patients eligible for the Trial and limited to the terms provided for by the Sponsor.

medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

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

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

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), con le modalità previste dall'art. 38 del Regolamento (UE) n. 536/2014, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico, l'Autorità Competente ed i Centri di sperimentazione, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa. Il Promotore, avuta comunicazione dallo sperimentatore di un evento avverso grave, comunica tempestivamente alla banca dati elettronica tutte le reazioni sospette avverse gravi e inattese nei termini di cui al comma 2 dell'art. 42 del Regolamento (UE) n. 536/2014, anche ai sensi del comma 3 mediante segnalazione.

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'inclusione competitiva dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 2 soggetti, con il limite del numero massimo di 702 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.

The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Centre, apart from patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will timely notify the Entity accordingly.

2.7. The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the “**Trial Master File**”) for the period of time and as specified in the applicable laws (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor is obligated to inform the Centre of the expiry of the mandatory conservation period at the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period, anonymizing the data in advance.

2.8. The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of document digitalization (or dematerialization), if applicable. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) no. 679/2016 (hereinafter “**GDPR**”), the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said GDPR and shall carry out any security checks as required by the applicable regulation to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l’intera Sperimentazione, l’inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l’Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all’Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 L’Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente “**Trial Master File**”) per il periodo di tempo e secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l’obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l’avvenuta scadenza del termine dell’obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione, rendendo previamente anonimi i dati.

2.8 L’Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale ove applicabile. Indipendentemente dal fatto che l’archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016 (di seguito, “**GDPR**”), l’Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all’art. 32 del GDPR ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l’integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici,

period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.

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

Art. 3 – Principal Investigator and Co-investigators

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

3.2. The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical trials regarding medicines.

3.3. This Agreement is made between the Sponsor and the Entity. The Sponsor is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator, the Co-Investigators and all other personnel participating in the Trial and is thus indemnified in respect of any claim that they may take in relation to the Trial.

3.4. In relation to the Trial covered by this Agreement, the Parties acknowledge that they have complied with the provisions of Article 7 of the

ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall’obbligo di conservazione. Per l’espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l’Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

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

Art. 3 – Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

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

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra il Promotore e l’Ente. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l’Ente, lo Sperimentatore principale, i Co-sperimentatori e tutto l’altro personale partecipante alla Sperimentazione, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che costoro dovessero avanzare in relazione alla Sperimentazione.

3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto a quanto previsto dall’art. 7 del Regolamento, nonché dall’art. 6, comma 4 del D.

Regulation as well as Article 6, Paragraph 4 of Legislative Decree no. 52 of 14 May 2019, as amended by Article 11-bis of Law no. 77 of 17 July 2020, converting Legislative Decree no. 34 of 19 May 2020 (“**Decreto Rilancio**”).

3.5. If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor/CRO in writing indicating the name of a replacement and reporting it in the European electronic database if applicable. The name of a replacement must be approved by the Sponsor and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that he will accept the terms and conditions of this Agreement and that he will agree to respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the Investigator indicated by the Entity shall carry out the necessary continuity in the Trial activities. If the Sponsor does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.

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

3.7. The Principal Investigator is obliged to register and document, in detail of all adverse events and serious adverse events and to report them to the Sponsor within the terms established by current legislation.

Lgs. 14 maggio 2019, n. 52, come modificato dall’art. 11-bis della L. 17 luglio 2020, n. 77, di conversione del D.L. 19 maggio 2020, n. 34 (“**Decreto Rilancio**”).

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l’Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l’Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto e segnalandolo nella banca dati elettronica europea, se applicabile. L’indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L’Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l’impegno di rispettare il Protocollo nell’esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell’approvazione dell’emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo Sperimentatore indicato dall’Ente garantisce la necessaria continuità dell’attività sperimentale. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall’Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall’art. 7.

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

3.7 Lo Sperimentatore principale ha l’obbligo di registrare e documentare dettagliatamente tutti gli eventi avversi ed eventi avversi gravi e di darne comunicazione al Promotore nei termini previsti dalla legislazione vigente. Inoltre lo Sperimentatore principale deve fornire ogni altra informazione clinica di rilievo indicata nel Protocollo (ad esempio

Furthermore, the Principal Investigator has to provide any other clinical information indicated in the Protocol (e.g., pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.

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

3.8.1. the Principal Investigator shall submit all properly completed Case Report Forms (CRFs), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the Trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case in a timely manner as per GCP, by the date indicated in the Trial Protocol. All CRFs shall be completed and submitted to the Sponsor or Sponsor's designee as soon as possible, but no later than ten (10) business days from patient visit. In addition, the Principal Investigator and the Entity agree to complete and submit CRFs within a shorter timeframe upon Sponsor giving one (1) week's prior notice;

3.8.2. the Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor/CRO. The Data Resolution Queries ("DRQs") shall be answered as soon as possible, but no later than ten (10) business days from receipt of the DRQ;

3.8.3. to verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during

gravidanza), direttamente o indirettamente correlabile all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazione clinica di medicinali.

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

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (*Case Report Forms-CRF*) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione. Tutte le CRF dovranno essere completate e inviate al Promotore o al designato del Promotore il prima possibile ma non oltre dieci (10) giorni lavorativi dalla visita del paziente. Inoltre, lo Sperimentatore principale e l'Ente accettano di completare e inviare le CRF in un periodo di tempo più breve qualora il Promotore dia una (1) settimana di preavviso;

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (queries) generate dal Promotore/CRO. Sarà necessario rispondere alle richieste di chiarimento relative alla risoluzione dei dati (Data Resolution Queries, DRQ) il prima possibile ma non oltre dieci (10) giorni lavorativi dalla ricezione della DRQ.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit promossi da

the monitoring visits and any audits by the Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected; 3.8.4. the Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing and inspections at the Trial Centre by the Sponsor/CRO and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial. 3.9. the Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection/audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorize the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the inspection/audit; 3.10. These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity. 3.11. The Entity and the Sponsor guarantee that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial covered by this Agreement shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from the patient (or the parent/legal guardian) to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of Legislative Decree 52 of 14 May 2019. 3.13. The Entity on its own behalf and on behalf of the Principal Investigator confirms that neither	Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti. 3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing e di ispezioni presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione. 3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit. 3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente. 3.11 L'Ente e il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs. 14 maggio 2019 n. 52. 3.13 L'Ente, per suo conto e per conto dello Sperimentatore principale, conferma che né l'Ente né lo Sperimentatore principale sono stati o sono minacciati di essere interdetti, privati della licenza, sospesi, esclusi o squalificati dalla partecipazione
--	--

Entity nor the Principal Investigator have been or is threatened to become debarred, de-licensed, suspended, excluded, or disqualified from participating in clinical research by the European Medicines Agency, and United States regulatory authority, or by any other regulatory authority or professional licensing authority, and the Entity agrees not to use or involve any person or organization in connection with the Trial that is or has been debarred, suspended, excluded, or disqualified by any regulatory authority or professional licensing authority from participating in clinical research. In the event that the Principal Investigator or any person or organization the Entity uses or involves in connection with the Trial should become debarred, de-licensed, suspended, excluded, or disqualified or receives notices of an action or threat of action with respect to its/his/her debarment, de-licensed, suspension, exclusion or disqualification, during the course of the Trial, the Entity agrees to promptly notify the Sponsor in writing, and the Sponsor shall have the right to terminate this Agreement immediately without further costs or liability.

Art. 4 – Trial Drugs – Materials and Services

4.1. The Sponsor shall provide the Entity, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of the pharmaceutical products relating to the Trial (Acasunlimab (GEN1046) e Pembrolizumab) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, Paragraph 3, Table I, including the drugs to be used in association or combination, whenever the object of the Trial relates to such an association or combination (the “**Trial Drugs**”). The Sponsor shall also provide at its own expense the supply of auxiliary medicines and the background therapy, that is the therapeutic standard for the pathology subject of the Trial, if

alla ricerca clinica da parte dell’Agenzia europea per i medicinali, dall’autorità regolatoria degli Stati Uniti o da qualsiasi altra autorità regolatoria o autorità che rilascia licenze professionali, e l’Ente accetta di non usare o coinvolgere qualsiasi persona o organizzazione in relazione alla Sperimentazione che sia stata interdetta, sospesa, esclusa o squalificata dalla partecipazione alla ricerca clinica da parte di qualsiasi autorità regolatoria o autorità che rilascia licenze professionali. Nel caso in cui lo Sperimentatore principale o qualsiasi persona o organizzazione che l’Ente usa o coinvolge in relazione alla Sperimentazione diventi interdetto/a, privato/a della licenza, sospeso/a, escluso/a o squalificato/a o riceva notifiche di un’azione o di una minaccia di azione relativamente alla propria interdizione, rimozione della licenza, sospensione, esclusione o squalifica nel corso della Sperimentazione, l’Ente accetta di avvisare prontamente il Promotore per iscritto e il Promotore avrà il diritto di terminare il presente Contratto immediatamente senza ulteriori costi o responsabilità.

Art. 4 – Medicinali Sperimentali – Materiali e Servizi

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all’Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all’esecuzione della Sperimentazione, il/i prodotto/i farmaceutico/i oggetto della Sperimentazione (Acasunlimab (GEN1046) e Pembrolizumab) e gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniquale volta oggetto della Sperimentazione sia appunto l’associazione o combinazione (in seguito “**Medicinali Sperimentali**”), ed a provvedere con oneri a proprio carico alla fornitura dei medicinali ausiliari e della terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusa, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse

included, according to the Trial Protocol, in the comparison among the different therapeutic strategies being tested. The quantities of Trial Drugs, auxiliary medicines and background therapy charged to the Sponsor must be adequate to the number of cases treated. The receipt and tracking of drugs must take place upon registration of the batches. Background therapies not included in the comparison therapeutic strategies remain the responsibility of the Entity. Sponsor also undertakes to provide, at its own expenses, any other materials necessary for the execution of the Trial (the “**Materials**”) as well as laboratory, diagnostic or monitoring test relating to use of the Trial Drugs or primary and secondary objectives of the Trial (hereinafter “**Services**”).

4.2. Upon fulfilment of the conditions laid down in the current regulations on the therapeutic use of a drugs undergoing clinical trials, with particular regard to the Declaration of Helsinki and good practice in the field of therapeutic continuity, the Sponsor may, at Sponsor’s reasonable discretion, make the drug undergoing clinical trials available at the end of the Trial, beyond the follow-up period, for patients who have obtained a clinical benefit from the investigational drug, assessed according to the judgment of the Principal Investigator (regardless of whether or not the Ministerial Decree of 7 September 2017 “*Discipline of therapeutic use of investigational medicinal product*”). In patients with clinical benefit, the supply of the drug will be continued until it is made available through the ordinary dispensing channels, so as to ensure therapeutic continuity. In accordance with the Declaration of Helsinki, information about the availability or non-availability of post-trial access by the Sponsor should be made known to the Trial participants in the informed consent documents.

strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione. Le quantità dei Medicinali Sperimentali, dei medicinali ausiliari e della terapia di background a carico del Promotore devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata. La ricezione e il tracciamento dei farmaci dovranno avvenire con la registrazione dei lotti. Restano a carico dell’Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto. Il Promotore si impegna altresì a fornire con oneri a proprio carico ogni altro materiale necessario all’esecuzione della Sperimentazione (di seguito “**Materiali**”), nonché gli esami di laboratorio, diagnostici o di monitoraggio, inerenti l’utilizzo dei Medicinali Sperimentali o gli obiettivi primari e secondari della Sperimentazione (di seguito, “**Servizi**”).

4.2 Al ricorrere delle condizioni previste dalla normativa vigente in materia di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, con particolare riguardo alla dichiarazione di Helsinki e alle buone prassi in materia di continuità terapeutica, il Promotore potrà, a sua ragionevole discrezione, rendere disponibile il farmaco oggetto della sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto un beneficio clinico dal farmaco sperimentale, valutato in base al giudizio dello Sperimentatore principale (indipendentemente dall’applicabilità o meno del D. M. 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”). Nei pazienti con beneficio clinico la fornitura del farmaco sarà proseguita fino a quando esso non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica. In accordo con la Dichiarazione di Helsinki, l’informazione circa la disponibilità o meno all’accesso post-trial da parte del Promotore dovrà essere resa palese ai partecipanti alla sperimentazione nei documenti di consenso informato.

4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell’Ente che

4.3. The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor to the Pharmacy of the Entity, which will record them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations.

4.4. The Trial Drugs shall be accompanied by an adequate transport note addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator and Trial Centre).

4.5. The Entity and the Principal Investigator shall use the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor exclusively in the context and conduct of the Trial. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Trial Drug and/or Materials/Services supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.

4.6 All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion of the Trial will be collected by the Sponsor (or its representative) and will subsequently be disposed of at the Sponsor's expense.

Art. 5 – Loan for use (where applicable)

5.1. The Sponsor grants on gratuitous loan to the Entity, which accepts pursuant to and for the purposes of articles 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the Instruments described below, together with the relevant material for use (hereinafter cumulatively the “**Instrument**”):

- Tablet: Lenovo K10
Cost: €198
Quantity: 1 per Trial Center
- Handheld:
 - Moto G32

provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.

4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).

4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e/o i Materiali/Services forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Art. 5 – Comodato d'uso (ove applicabile)

5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., lo/gli Strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo “**Strumento**”):

- Tablet: Lenovo K10
Costo: 198 €
Quantità: 1 per centro Sperimentale
- Handheld:
 - Moto G32
Costo: 207€
Quantità: n. 1 per centro Sperimentale allo screening del primo paziente con la possibilità di ulteriore fornitura in base all'andamento dell'arruolamento

Cost: €207 Quantity: 1 per Trial Site at first patient screening with the possibility of further supply based on the progress of enrollment The ownership of the Instrument, as by law, is not transferred to the Entity. The effects of this loan shall commence from the date of delivery of the Instruments and shall cease at the end of the Trial, when the Instruments shall be returned to the Sponsor at no cost to the Entity. The Parties also agree that any additional Instruments deemed necessary for the conduct of the study during the course of the Trial, should the characteristics and conditions thereof be met, shall be granted on gratuitous loan for use in accordance with the provisions of this Agreement. The Entity and the Sponsor shall proceed with a specific loan agreement, or with an addendum/amendment to the Agreement, if the Instruments are provided after the conclusion of the present Agreement. 5.2. It is required that the Instruments supplied have such characteristics, and in particular are configured to comply with the following requirements: • physical encryption of hard disks or, where this is not possible, provision of the device for • remote locking and logical encryption of files; • installation of antivirus with an active licence; • access to the Tools via password authentication; • operating system with active support for updates/patches. The Instruments in question must be provided with a declaration of conformity with European standards and directives. The Instrument(s) in	La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Ente. Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto. 5.2 Si richiede che gli Strumenti forniti in dotazione abbiano caratteristiche tali, e in particolare siano configurati in modo da rispettare i seguenti requisiti: • cifratura fisica degli hard disk o, ove non fosse possibile, predisposizione del device per • blocco da remoto e cifratura logica dei files; • installazione di antivirus dotato di licenza attiva; • accesso agli Strumenti tramite autenticazione con password; • sistema operativo dotato di supporto attivo per updates/patches. Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo/Gli Strumento/i in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione qualora lo strumento abbia un'azione diretta sul paziente o su altri macchinari presenti nell'Ente da parte dei tecnici incaricati dell'Ente, alla presenza di un delegato del Promotore, previ
---	---

question will be subjected to acceptance testing if the instrument has direct action on the patient or on other machinery present in the Entity by the technicians appointed by the Entity, in the presence of a delegate of the Sponsor, subject to prior agreement, for verification of correct installation and functionality and compliance with current regulations. At the time of delivery of the materials supplied on loan for use by the Sponsor to the Entity, suitable documentation shall be drawn up to certify the delivery.

5.3. The Sponsor shall be responsible for the transport and installation of the Instruments and undertakes to provide, at its own expense, the technical assistance necessary for its operation as well as any consumables for its use, at no cost to the Entity.

5.4. In accordance with the provisions of the technical manual of the Instrument, the Sponsor will carry out, at its own expense, in cooperation with the Principal Investigator, all the technical interventions necessary for the proper functioning of the Equipment, such as quality controls, calibrations and periodic safety checks. In the event of malfunction or failure of the Equipment, promptly communicated by the Principal Investigator, the Sponsor will proceed, directly or through specialized personnel, with corrective maintenance or repair or replacement with a similar Equipment.

5.5. The Sponsor shall bear all burden and liability in relation to any damage that may be caused to persons or things in connection with the use of the equipment in question according to the indications of the Protocol and the manufacturer's instructions, if due to a defect of the same, except in the case where such damage is caused by willful misconduct and/or gross negligence on the part of the Entity. To this end, a plate or other suitable indication of ownership shall be affixed to the Instruments.

5.6. The Instruments shall be used by the Institution's staff and/or patients and for the sole and exclusive purposes of the Trial object of this Agreement, in accordance with the provisions of the

accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore all'Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell'installazione dello Strumento/i e si impegna a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.

5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.

5.5. Il Promotore terrà a proprio carico ogni onere e responsabilità in relazione ad eventuali danni che dovessero derivare a persone o cose in relazione all'uso dell'apparecchiatura in oggetto secondo le indicazioni del Protocollo e le istruzioni del produttore, qualora dovuti a vizio della stessa, fatto quindi salvo il caso in cui tali danni siano causati da dolo e/o colpa grave dell'Ente. A tal fine verrà apposta sullo/gli Strumento/i apposita targhetta od altra idonea indicazione della proprietà.

5.6 Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente

Protocol. The Institution undertakes to keep and store the Instruments appropriately and with the necessary care, not to use it/them for any other use than the one envisaged above, not to transfer even temporarily the use of the Instruments to third parties, be it free of charge or for a consideration, and to return the Instruments to the Sponsor in the state in which it/they were delivered to the Entity, except for normal deterioration due to the effect of use.

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

5.8. in the event of theft or loss of the Instruments, the Entity shall promptly, upon knowledge of the event, file a formal complaint with the competent public authority and notify the Sponsor within the same time limit. In all other cases of damage or disposal, the Entity shall notify the Sponsor promptly after knowledge of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be reported immediately by the Principal Investigator to the Sponsor.

In the event of irreparable damage or theft of the Instruments, the Sponsor shall replace the Instruments, at no cost to the Entity, unless the event is the result of willful misconduct intent on the part of the Entity.

5.9. It is understood that with regard to the Instruments that will be directly handled or managed by the patients/parents/legal guardians (e.g., electronic diaries), the Sponsor acknowledges that the Entity is relieved from any responsibility deriving from tampering, damage or theft of the same Instruments attributable to the patients/parents/legal guardians. In the event of failure and/or loss by the subjects participating in the study, the Sponsor will replace the equipment at its own expense; the Entity will be responsible for

l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

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

5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello/gli Strumento/i, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o smaltimento, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento.

L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore. In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello/gli Strumento/i, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso/degli stessi, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Ente.

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

the delivery of the equipment to the recipient, including the registration and delivery of the Sponsor's instructions, as well as the collection at the time of the subject's exit, for whatever reason, from the study; the Entity will also be responsible for promptly informing the Sponsor of any failure to return the equipment by the subjects participating in the study.

5.10. Authorization for the free loan of the Instruments was granted by the Entity following its internal procedures.

Art. 6 – Remuneration

6.1. The remuneration agreed, previously evaluated by the Entity for each eligible assessable patient and who has completed the trial treatment according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of the Trial and the costs to cover all the related activities, is € 38,132.00 for Arm A and €22,552.00 for Arm B per patient as specified in greater detail in the Budget annexed (*sub A*).

6.2. The Sponsor/CRO will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.

The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget (Annex A, Paragraph "Liquidation and Invoices"), on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol and in the presence of the duly completed CRF/ECRF duly compiled and validated by the Sponsor/CRO based on the activities carried out.

6.3 All the laboratory/Instrument test indicated in Annex A, required by the Protocol and approved by the Ethics Committee, will not burden the Entity as they will be carried out centrally.

inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte dei soggetti che partecipano allo studio.

5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Art. 6 – Corrispettivo

6.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 38.132,00 per il Braccio A e €22.552,00 per il Braccio B per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sub A.

6.2 Il Promotore/CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A, paragrafo "Liquidazione e Fatture") sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.

6.3 Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A (paragrafo "Oneri e Compensi" parte 1), richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

Tuttavia, se alcuni degli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal

However, if some of the laboratory/instrument tests and any other services or additional activities not covered by the price agreed per eligible patient and requested by the Sponsor as approved by the Ethics Committee and Competent Authority and as detailed in Annex A (Paragraph "Costs and payments" – Part 2), shall be reimbursed and invoiced by the Sponsor in addition to the price paid for each eligible patient.

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

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

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

Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (paragrafo "Oneri e Compensi" - parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

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

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

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

6.7 In ottemperanza alla normativa sull'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture in formato XML (Extensible

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

The CRO/Sponsor hereby provides the data necessary for the issuance of the invoice:

COMPANY NAME: IQVIA Ltd

6.8. The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the patients in the Trial, which the Sponsor is obligated to pay for.

6.9. The Sponsor will also provide patients taking part in the Trial with the possibility of reimbursement of out-of-pocket expenses incurred in relation to each visit made to the Entity, in compliance with the provisions of applicable regulations, according to the procedures, maximum amounts and permitted expenses approved in advance by the Ethics Committee. Costs may only be reimbursed by the administration office of the Entity, which will implement its own procedures. Each patient will submit receipts for the expenses incurred in visiting the Entity; for the purposes of obtaining reimbursement from the Sponsor/CRO, the list will be anonymized by the Entity. Considering the duration of the study, the Entity will agree the terms for submission to the Sponsor/CRO of the statement of account based on the receipts for patients' expenses presented to the Entity during the treatments carried out in the reference period. The Sponsor/CRO may check the sums claimed by comparing them against the treatments

Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Il Promotore/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE: IQVIA Ltd

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

6.9 Il Promotore mette inoltre a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione la possibilità di ottenere la copertura delle spese "vive" sostenute in relazione a ciascuna prestazione sanitaria effettuata presso l'Ente, nel rispetto della normativa applicabile, mediante le procedure, i massimali e le spese ammissibili preventivamente approvate dal Comitato Etico. La copertura delle spese deve essere effettuata esclusivamente attraverso l'amministrazione dell'Ente che attuerà le proprie procedure in materia. Ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese e le relative ricevute all'Ente; ai fini della copertura da parte del Promotore/CRO, tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell'Ente. L'Ente, in considerazione della durata dello studio, concorderà i termini per la presentazione al Promotore/CRO dell'elenco delle spese relative ai pazienti e presentate all'Ente in occasione delle prestazioni sanitarie eseguite nel periodo di riferimento. Il Promotore/CRO potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell'Ente. Sarà quindi responsabilità dell'Ente provvedere alla copertura delle spese per ciascun paziente coinvolto, secondo

completed by the patients and will make the related payments to the Entity. It will then be the responsibility of the Entity to arrange to reimburse the sums to each patient in accordance with the amounts in the table contained in the Budget herewith attached sub-A ("Paragraph "Costs and Payments" – Part 2).

It provided for in the Protocol, may be offered a compensatory allowance for expenses and lost earnings directly associated with participation in the Trial, also for the careers of patients who are unable to travel alone, for example children, incapacitated subjects, vulnerable patients. Each patient will present the list of expenses to the Entity or to the person delegated by this, for the purposes of coverage by the Sponsor.

All costs related to items not listed in Annex A will not be reimbursed.

Parties agree that any bank charges and commissions due for foreign wire transfer shall be charged entirely to the originator and in no case can they be deducted from the amount that is credited to the payee.

6.10. The Entity will not bill patients, insurers or government agencies for services or expenses incurred in performance of the Trial for which they have or will receive compensation from CRO on behalf of Sponsor. The fees payable to Entity under the Agreement will not influence Entity's judgment with respect to advice to and care of patients. The payment under the Agreement is fair remuneration for Entity's services.

Art. 7 - Duration, termination and cancellation

7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("**Effective Date**") and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the study Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.

gli importi di cui alla tabella dettagliata nel Budget qui allegato sub A (al paragrafo "Oneri e Compensi" – parte 2).

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

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

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

6.10 L'Ente non addebiterà a pazienti, assicuratori o agenzie governative i servizi o le spese sostenute nell'esecuzione della Sperimentazione per le quali hanno ricevuto o riceveranno un compenso dalla CRO per conto del Promotore. Gli oneri pagabili all'Ente ai sensi del Contratto non influenzeranno il giudizio dell'Ente per quanto riguarda le raccomandazioni e l'assistenza fornite ai pazienti. Il pagamento ai sensi del Contratto rappresenta il giusto compenso per i servizi dell'Ente.

Art. 7 – Durata, Recesso e Risoluzione

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

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

Without affecting the foregoing provision, this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorization by the Competent Authority.

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

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

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

7.3. The Sponsor, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication.

The termination by the Sponsor will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor/CRO will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses, contained in Annex A, that it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial (*where applicable*, including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time.

7.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore/CRO con raccomandata A.R. o PEC nei casi di:

- insolvenza del Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrare e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

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

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

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

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti

In the case of early termination the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.

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

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

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

The provisions of Articles 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.

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

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

Art. 8 – Insurance cover

dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

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

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

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

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

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

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

Art. 8 - Copertura assicurativa

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

8.1. The Sponsor is required to guarantee, according to current legislation, compensation for damages suffered by patients and attributable to participation in the clinical Trial, in accordance with the Protocol, commensurate with the nature and extent of the consequent risks. 8.2. Without prejudice to the provisions of Article 76 of the Regulation and of Law 8 March 2017, n. 24 and the respective implementing measures, the insurance coverage provided by the Sponsor guarantees with respect to the hypotheses of civil liability of the Sponsor, the health entity where the Trial is conducted, the Principal Investigator, and the other Investigators involved at the Entity. 8.3. The Sponsor confirms, by signing this Agreement, that it has taken out a third party liability insurance policy (no. SYB24046934A20, with the insurer Lloyd's Insurance Company S.A.) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009. The Ethics Committee considered that the insurance policy complies with the provisions of the law and adequately protects the patients taking part in the Trial. 8.4. The Sponsor confirms, by signing this Agreement, that it is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above, integrating them where necessary in accordance with the provisions of Article 8.1. 8.5. In particular, in the event that the Sponsor intends to withdraw from the Agreement, the Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the coverage of patients already included in the clinical trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Article 2 par. 3 of M.D. of 17/07/09. 8.6. At the time of the accident, the Entity is required to disclose the existence of policies for liability RCT Medical Malpractice (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in	commisurato alla natura e alla portata dei rischi conseguenti. 8.2 Fatte salve le previsioni dell'art 76 del Regolamento e della L. 8 marzo 2017, n. 24 e dei rispettivi provvedimenti attuativi, la copertura assicurativa fornita dal Promotore garantisce rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente. 8.3 Il Promotore dichiara, con la firma del presente contratto, di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB24046934A20, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009. La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica. 8.4 Il Promotore, con la firma del presente contratto, dichiara di farsi carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento, integrandole ove necessario in coerenza con quanto previsto all'art. 8.1. 8.5 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma 3 del D.M. 17/07/09. 8.6 All'atto del sinistro, l'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative per la responsabilità RCT Medical Malpractice (a copertura sia dell'Ente, sia del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.
---	---

accordance with Article 1910 of the Italian Civil Code.

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

9.1. The Sponsor will publish the results of the Trial even if the results are negative, in accordance with the provisions of the following article.

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

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

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

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

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

9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati della Sperimentazione anche qualora negativi, in conformità a quanto stabilito dall'articolo che segue.

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

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

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

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

Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (background knowledge) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e

to their own knowledge developed or obtained in the course of the Trial, but regardless and irrespectively from the way it is conducted (sideground knowledge).

9.5. The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.

9.6 The Parties, for anything not expressly provided for, shall observe the provisions contained in the Industrial Property Code regarding the moral rights of the author/inventor. Such rights shall not limit or restrict Sponsor's ability to exploit, modify or commercialize the results, information, materials, discoveries and inventions of the Trial, provided that appropriate acknowledgment is given where required by law.

Art. 10 – Secrecy of technical and commercial information and dissemination of data

10.1. By signing this Agreement, Sponsor and Entity undertake to treat as private for the entire duration of this Agreement and for a period of ten (10) years following completion or termination of the Trial, all the technical and/or commercial information provided by the other Party and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

Sponsor and Entity also represents and warrants as follows:

- (i) its own Commercial Secrets have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to it – any legal actions, disputes, claims for compensation or

indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (sideground knowledge).

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

9.6 Le Parti per quanto non espressamente previsto osservano le disposizioni contenute nel Codice della Proprietà Industriale in tema di diritti morali dell'autore/inventore. Tali diritti non limiteranno o restringeranno la capacità del Promotore di sfruttare, modificare o commercializzare i risultati, le informazioni, i materiali, le scoperte e le invenzioni della Sperimentazione, a condizione che venga fornito il dovuto riconoscimento ove richiesto dalla legge.

Art. 10 Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e diffusione dei risultati

10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, il Promotore e l'Ente si impegnano a mantenere riservate per l'intera durata del presente Contratto, e per un periodo di dieci (10) anni a seguito del completamento o dell'interruzione della Sperimentazione, tutte le informazioni di natura tecnica e/o commerciale fornite dall'altra Parte e/o sviluppate nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, che siano classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. N. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. N. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura di carattere contrattuale, tecnologico o fisico necessaria per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore e l'Ente inoltre dichiarano e garantiscono quanto segue:

- (i) i propri Segreti Commerciali sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ad esso/a noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in

indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets. (ii) It shall therefore indemnify the other Party in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third-party claiming ownership to such secrets. 10.2. The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial as well as to communicate them adequately to the patients taking part and to the patients' representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to promptly publish the results of the Trial even if negative, obtained at the end of the Trial as soon as they become available from all the participating Centres and any case no later than the deadlines for this purpose established by the applicable provisions of the European Union. 10.3. Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement. To ensure that the data processing is correct and accurate and the results of the Trial obtained at the Entity, in view of their presentation or publication, at least 60 days before them, the Principal Investigator will send the Sponsor the text of the document Intended to be presented or published. Should issues arise in relation to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patents or the protection of intellectual property, the Parties and the Principal Investigator will proceed over the next 60 days to review the document The Principal Investigator shall agree to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, only	via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti. (ii) esso/a, pertanto, terrà indenne l'altra Parte da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti. 10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione nonché alla loro adeguata comunicazione ai pazienti partecipanti ed ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente i risultati, anche se negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre i termini a tal fine stabiliti dalle disposizioni applicabili dell'Unione Europea. 10.3 Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. C) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto. Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati e dei risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, in vista della loro presentazione o pubblicazione, almeno 60 giorni prima di esse lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore il testo del documento destinato ad essere presentato o pubblicato. Ove dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, le Parti e lo Sperimentatore Principale procederanno nei 60 giorni successivi al riesame del documento. Lo Sperimentatore principale accetterà di tenere conto dei suggerimenti del Promotore
--	---

if necessary to protect the confidentiality of information, personal data, and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.

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

10.5. The Sponsor may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 90 days. The Trial being multi-centre, the Principal Investigator may not publish the data or the results of his or her own Centre until all data and results of the Trial have been published in full or for at least 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.

If a publication containing the results of a multi-centre trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 12 months (at least twelve months under the current regulations) from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this article.

Art. 11 – Data protection

11.1. In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the clinical Trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016 (GDPR), and

nella presentazione o pubblicazione, solo se necessari ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni, dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

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

10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

In caso di sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati o risultati del proprio Centro sino a che tutti i dati e risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

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

Art. 11 - Protezione dei dati personali

11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 ("GDPR"), nonché dalle

with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the “**Data Protection Laws**”) as well as any regulations of the Entities.

11.2. The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilized in accordance with the meanings given in Annex B.

11.3. The Entity and Sponsor are independent Data Controllers for the purposes of article 4 paragraph 7 of the GDPR. Each of the Parties will arrange at its own expense, as part of its organizational structure, for the appointment of Data Processors and assignment of functions and tasks to designated subjects, who operate under their authority, in accordance with the GDPR and current legislation by written deed.

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

11.5. The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor’s group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU, only in compliance with the conditions set out in Articles 44 and ss. of the GDPR. In this case, the Sponsor will guarantee an adequate level of protection of personal data also

correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, “**Leggi in materia di Protezione dei dati**”) nonché degli eventuali regolamenti degli Enti.

11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell’Allegato B.

11.3 L’Ente e il Promotore si qualificano come autonomi Titolari del trattamento ai sensi dell’art. 4 paragrafo 7) del GDPR. Ciascuna delle Parti provvederà a propria cura e spese, nell’ambito del proprio assetto organizzativo, alle eventuali nomine di Responsabili del trattamento e attribuzione di funzioni e compiti a soggetti designati, che operino sotto la loro autorità, ai sensi del GDPR e della normativa vigente mediante atto scritto.

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

11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea soltanto nel rispetto delle condizioni di cui agli artt. 44 e ss. Del GDPR. In questo caso il Promotore garantirà un adeguato livello di protezione dei dati personali anche mediante l'utilizzo delle *Standard Contractual*

through the use of the Standard Contractual Clauses approved by the European Commission. Where the Sponsor is established in a State that does not fall within the scope of European Union law and that the European Commission has decided that this country does not guarantee an adequate level of protection pursuant to Articles 44 and 45 of the EU GDPR 2016/679, the Sponsor and the Entity must complete and sign the Standard Contractual Clauses document.

11.6. The Parties warrant that the persons authorized by them to process Personal Data for the purposes of the Trial will comply with the principles in force to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the Personal Data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.

11.7. The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorized for the data processing pursuant to articles 28 and 29 of the GDPR.

To this end, the Sponsor has identified several Data Processors pursuant to art. 28 GDPR who will act under the responsibility of the Sponsor.

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

11.9. After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form

Clauses approvate dalla Commissione Europea. Ove il Promotore abbia sede in uno Stato che non rientra nell'ambito di applicazione del diritto dell'Unione Europea e che la Commissione Europea abbia deciso che tale Paese non garantisce un livello di protezione adeguato ex artt. 44 e 45 del GDPR UE 2016/679, il Promotore e l'Ente dovranno compilare e sottoscrivere il documento Standard Contractual Clauses

11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligate a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi degli artt. 28 e 29 del GDPR.

A tal fine, il Promotore ha individuato diversi Responsabili del Trattamento ex art. 28 GDPR che agiranno sotto la responsabilità del Promotore.

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

11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla

for participation in the Trial and also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.

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

11.11 The Parties acknowledge that, with regard to personal data, including those of a special nature, processed for the conclusion and execution of this Agreement, the natural person to whom the data refers ("interested party") has the right to access, rectification, limitation, erasure, portability and opposition (articles 15-22 of the GDPR), as well as the right to lodge a complaint with the Privacy Guarantor.

11.12 The Parties mutually declare that they are informed (and, where applicable, expressly consent) that the "personal data", including those of a special nature, provided verbally for pre-contractual activities or in any case collected as a result of or during the execution of this Agreement, are processed exclusively for the purposes of the Protocol, in pseudonymised form and ensuring the implementation of the principle of minimisation in their use.

11.13 The Parties undertake to adopt all appropriate technical and organisational security measures pursuant to art. 32 GDPR, also ensuring a level of security, including IT security, appropriate to the risk, taking into account the nature, scope, context and purposes of the processing, as well as the risks of varying probability and severity for the rights and freedoms of natural persons. The data will in fact be collected through a specific Rave Medidata Solution Inc platform for which the Sponsor and its managers guarantee an adequate technical and organizational security policy to counter IT risks.

Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

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

11.11 Le Parti prendono atto che, relativamente ai dati personali, anche di natura particolare, trattati per la conclusione ed esecuzione del presente Contratto, la persona fisica cui si riferiscono i dati ("interessato") gode del diritto di accesso, rettifica, limitazione, cancellazione, portabilità ed opposizione (artt. 15-22 del GDPR), nonché del diritto di reclamo al Garante Privacy.

11.12 Le Parti dichiarano reciprocamente di essere informati (e, per quanto di ragione, espressamente acconsentire) che i "dati personali" anche di natura particolare, forniti anche verbalmente per l'attività precontrattuale o comunque raccolti in conseguenza o nel corso dell'esecuzione del presente Contratto, vengano trattati esclusivamente per finalità proprie del Protocollo, in forma pseudonimizzata e assicurando l'attuazione del principio di minimizzazione nell'utilizzo degli stessi.

11.13 Le Parti si impegnano ad adottare tutte le misure di sicurezza tecniche e organizzative adeguate ai sensi dell'art. 32 GDPR garantendo, altresì, un livello di sicurezza, anche informatica, adeguato al rischio, tenuto conto della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, nonché dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche. I dati verranno difatti raccolti attraverso un'apposita piattaforma Rave Medidata Solution Inc per cui il Promotore e i gestori della stessa garantiscono una policy di sicurezza tecnica organizzativa adeguata per contrastare i rischi

11.14 If transfers of biological material are carried out as provided for by the Protocol the Parties such transfer shall be in accordance with applicable laws and regulation, including the GDPR. The collection, handling, storage, shipment, and destruction of biological samples shall be conducted in accordance with the Protocol and the instructions provided by the Sponsor, and in compliance with all applicable legal and ethical requirements.

The transferred biological material must be provided with an adequate transport document provided by the Sponsor even when destined for the Laboratory/Biobank chosen by the Sponsor, appropriately labeled, with the references of the Trial (Protocol code, Principal Investigator and Trial Center).

The Parties guarantee suitable conditions of treatment/conservation/storage/supervision/disposal compliant with the international standard of the material in relation to the typology, to guarantee its integrity.

Art. 12 – Amendments

12.1 This Agreement and its annexes/addenda together with the Protocol, form an integral part hereof, constitute the entire agreement between the Parties.

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

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

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

informatici.

11.14 Se i trasferimenti di materiale biologico vengono effettuati come previsto dal Protocollo, le Parti devono effettuare tale trasferimento in conformità alle leggi e ai regolamenti applicabili, incluso il GDPR. La raccolta, la gestione, la conservazione, la spedizione e la distruzione dei campioni biologici devono essere condotte in conformità al Protocollo e alle istruzioni fornite dal Promotore, e in conformità a tutti i requisiti legali ed etici applicabili.

Il materiale biologico trasferito dovrà essere munito di adeguato documento di trasporto fornito dal Promotore anche quando destinato al Laboratorio/Biobanca prescelti dal Promotore, opportunamente etichettato, con i riferimenti della Sperimentazione (codice di Protocollo, Sperimentatore Principale e Centro di Sperimentazione).

Le Parti garantiscono idonee condizioni di trattamento/conservazione/stoccaggio/supervision e/smaltimento conformi allo standard internazionale del materiale in relazione alla tipologia, per garantirne l'integrità.

Art. 12 - Modifiche

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

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

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

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

13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13.5 Il Promotore può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

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

Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto

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

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o

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

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

Art. 15 – Fiscal obligations

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

Art. 16 – Governing law and forum

16.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.

16.2. For any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, without prejudice to the Parties' commitment to make a prior attempt at out-of-court settlement, the Court of the place of performance of the Agreement shall have exclusive jurisdiction.

Art. 17 – Language

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

*** **

indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società od entità ad essa collegata, previa accettazione da parte del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

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

Art. 15 - Oneri fiscali

15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

Art. 16 - Legge regolatrice e Foro competente

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

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

Art. 17 – Lingua

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

*** **

Valby, on / lì __/__/____

For the Sponsor

Associate Director, Global Clinical Trial Management **Per il Promotore**

Associate Director, Global Clinical Trial Management Dr. / Dott. Eric Aleixo de Faria

Signature / Firma _____

Roma, on / lì __/__/____

For the Entity

IRE Scientific Director **Per l'Ente**

Il Direttore Scientifico IRE f.f.

Prof. Gennaro Giovanni Blandino

Signature / Firma _____

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

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

Valby, on / lì __/__/____

For the Sponsor

Associate Director, Global Clinical Trial Management **Per il Promotore**

Associate Director, Global Clinical Trial Management Dr. / Dott. Eric Aleixo de Faria

Signature / Firma _____

Roma, on/ lì __/__/____

For the Entity

IRE Scientific Director **Per l'Ente**

Il Direttore Scientifico IRE f.f.

Prof. Giovanni Blandino _____

Signature / Firma _____

**ANNEX A – BUDGET
COSTS AND PAYMENTS**

A. PAYEE DETAILS

The Parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payments under this Agreement will be made only to the following payee ("Payee"):

Contract Payee

Payee Name	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI
Payee Address	Via Elio Chianesi 53 00144 Roma
VAT/Tax ID	VAT : 01033011006 Tax ID: 02153140583

Banking Information:

Bank Name	UNICREDIT- BANCA DI ROMA
Bank Street	Via Elio Chianesi 53 00144 Roma
Bank City	Roma
Bank State/Province	RM
Bank Postal Code	00144
Bank Country	Italy
Receiving Account Currency	Euro
IBAN	IT58J020080531600040 0000886
Swift Code (8 or 11 Characters)	UNCRITM1B42

**ALLEGATO A – BUDGET
ONERI E COMPENSI**

A. DATI DEL BENEFICIARIO

Le Parti convengono che il beneficiario di seguito designato è il legittimo beneficiario del presente Contratto e che i pagamenti ai sensi dello stesso saranno corrisposti esclusivamente al seguente beneficiario ("Beneficiario"):

Beneficiario del Contratto

Nome e cognome del Beneficiario	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI
Indirizzo del Beneficiario	Via Elio Chianesi 53 00144 Roma
Partita IVA/Codice fiscale	Partita IVA: 01033011006 Codice Fiscale: 02153140583

Coordinate bancarie::

Nome della banca	UNICREDIT- BANCA DI ROMA
Indirizzo della banca	Via Elio Chianesi 53 00144 Roma
Città della banca	Roma
Regione/Provincia della banca	RM
Codice di avviamento postale della banca	00144
Paese della banca	Italia
Valuta del conto ricevente	Euro
IBAN	IT58J020080531600040 0000886
Codice Swift (8 o 11 caratteri)	UNCRITM1B42

If the contracted Payment Currency does not match your bank account, you may need to provide an Intermediary Bank. Please contact your Financial institution for details. If an Intermediary bank is required, please provide Bank Name, Account Number if applicable and SWIFT Code of Intermediary Bank along with all other required Wire instructions

Contact Information

Name of recipient sending invoices to	Valeria Rubino Anna D'Ambrosio
Phone number & Email	065266 6777/2719 valeria.rubino@ifo.it Anna.dambrosio@ifo.it
Language Preference	Italian
Name of payment recipient to receive payment notification and details	Valeria Rubino Anna D'Ambrosio
Phone number & Email	065266 6777/2719 valeria.rubino@ifo.it Anna.dambrosio@ifo.it
Language Preference	Italian

Entity shall contact its CRO study team member to provide signed documentation of changes to payee's bank details. Parties agree that in case of changes in bank details which do not involve a change of payee or change of country location of bank account, no further amendments are required.

The Parties acknowledge that the designated Payee is authorized to receive all of the payments for the services performed under this Agreement.

B. MINIMUM ENROLLMENT TAGRET

Entity acknowledges that Entity's minimum enrollment target is two (2) subjects and that Entity

Qualora la valuta per i pagamenti prevista dal Contratto non coincidesse con quella del conto bancario, si dovrà indicare una banca intermediaria. Per i dettagli, rivolgersi al proprio istituto finanziario. Qualora sia necessaria una banca intermediaria, indicare il nome della banca, il numero di conto, ove pertinente, nonché il codice SWIFT della stessa, unitamente a tutte le altre istruzioni necessarie per l'erogazione del bonifico.

Recapiti

Nome del destinatario a cui inviare le fatture	Valeria Rubino Anna D'Ambrosio
Numero di telefono ed e-mail	065266 6777/2719 valeria.rubino@ifo.it Anna.dambrosio@ifo.it
Lingua preferita	Italiano
Nome e cognome del destinatario del pagamento che riceve notifiche e dettagli dello stesso	Valeria Rubino Anna D'Ambrosio
Numero di telefono ed e-mail	065266 6777/2719 valeria.rubino@ifo.it Anna.dambrosio@ifo.it
Lingua preferita	Italiano

L'Ente dovrà contattare il proprio membro del team dello studio della CRO per fornire la documentazione firmata relativa alle modifiche delle coordinate bancarie del Beneficiario. Le Parti convengono che, in caso di modifiche delle coordinate bancarie che non comportano modifiche del Beneficiario o del Paese di ubicazione del conto bancario, non saranno necessari ulteriori emendamenti.

Le Parti convengono che il Beneficiario designato è autorizzato a ricevere tutti i pagamenti per i servizi resi in forza del presente Contratto.

B. OBIETTIVO MINIMO DI ARRUOLAMENTO

L'Ente riconosce che il proprio obiettivo di arruolamento minimo è di due (2) soggetti e che si

will use its best efforts to reach the enrolment target within a reasonable timeframe after commencement of the Study at Site.

C. PAYMENT TERM

The CRO will pay the Payee every 3 months, on a completed visit per subject basis in accordance with the attached budget. Eighty five percent (85%) of each payment due, including any Screening Failure that may be payable under the terms of this Agreement, will be made based upon prior 3 months' enrollment data received from the Entity supporting subject visitation.

The balance of money earned, up to fifteen percent (15%), will be pro-rated upon verification of actual subject visits, and will be paid by the CRO to the Payee upon final acceptance by Sponsor of all data entry, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by CRO and/or Sponsor, the return of all unused supplies to CRO, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in the Agreement.

Any expense or cost incurred by Entity in performing this Agreement that is not specifically designated as reimbursable by CRO or Sponsor under the Agreement (including this Budget and Payment Schedule) is the sole responsibility of the Entity.

Protocol violations that affect or potentially affect the applicable data are not payable under this Agreement.

D. BUDGET TABLE
ARM A

impegnerà al meglio per raggiungerlo entro un tempo ragionevole dopo l'avvio dello Studio presso le proprie strutture.

C. TERMINI DI PAGAMENTO

La CRO effettuerà i pagamenti a favore del Beneficiario ogni 3 mesi, sulla base delle visite completate per ciascun soggetto in conformità al budget allegato. L'ottantacinque percento (85%) di ciascun pagamento dovuto, inclusi gli eventuali mancati superamenti dello screening che potrebbero essere esigibili in base ai termini del presente Contratto, sarà effettuato sulla base dei dati di arruolamento relativi ai 3 mesi precedenti ricevuti dall'Ente a supporto delle visite del soggetto.

Gli importi rimanenti maturati, fino al quindici percento (15%), saranno ripartiti proporzionalmente, previa verifica delle visite effettive dei soggetti, e saranno corrisposti dalla CRO al Beneficiario in seguito ad accettazione finale, da parte del Promotore, di tutti i dati inseriti, al chiarimento di tutte le discrepanze sui dati, alla ricezione e approvazione degli eventuali documenti regolatori ancora in sospeso, come richiesto dalla CRO e/o dal Promotore, alla restituzione alla CRO di tutte le forniture non utilizzate e all'adempimento di tutte le altre condizioni applicabili stabilite dal presente Contratto.

Qualsiasi spesa o costo sostenuto dall'Ente in esecuzione del presente Contratto, che non sia specificatamente indicata/o come rimborsabile dalla CRO o dal Promotore ai sensi del presente Contratto (incluso il presente Budget e programma dei pagamenti), sarà di responsabilità esclusiva dell'Ente.

Le violazioni del Protocollo che riguardano o potrebbero riguardare i dati applicabili non sono pagabili ai sensi del presente Contratto.

D. TABELLA DEL BUDGET
BRACCIO A

<u>VISIT</u>	<u>VISIT AMOUNT</u>	<u>SCREEN FAILURE AMOUNT</u>	<u>VISITA</u>	<u>IMPORTO PER VISITA</u>	<u>COMPENSO PER MANCATO SUPERAMENTO DELLO SCREENING</u>
SCR	2,075 €	2,075 €	Screening	2.075 €	2,075 €
C1D1	2,774 €		C1G1	2.774 €	
C1D8	1,099 €		C1G8	1.099 €	
C1D15	1,056 €		C1G15	1.056 €	
C1D22	1,175 €		C1G22	1.175 €	
C1D29	1,028 €		C1G29	1.028 €	
C1D36	1,028 €		C1G36	1.028 €	
C2D1	2,844 €		C2G1	2.844 €	
C2D8	1,099 €		C2G8	1.099 €	
C2D15	1,056 €		C2G15	1.056 €	
C2D22	1,175 €		C2G22	1.175 €	
C2D29	1,028 €		C2G29	1.028 €	
C2D36	1,028 €		C2G36	1.028 €	
C3D1	2,704 €		C3G1	2.704 €	
C3D8	1,099 €		C3G8	1.099 €	
C3D15	1,028 €		C3G15	1.028 €	
C3D22	1,104 €		C3G22	1.104 €	
C4D1	2,799 €		C4G1	2.799 €	
C4D8	1,099 €		C4G8	1.099 €	
C4D15	1,028 €		C4G15	1.028 €	
C4D22	1,104 €		C4G22	1.104 €	
C5+ D1	2,507 €		C5+G1	2.507 €	
C5+ D22	1,104 €		C5+G22	1.104 €	
END OF TREATMENT	1,805 €		FINE TRATTAMENTO	1.805 €	
SAFETY FOLLOW UP 1	1,197 €		FOLLOW-UP DI SICUREZZA 1	1.197 €	
SAFETY FOLLOW UP 2	1,089 €		FOLLOW-UP DI SICUREZZA 2	1.089 €	
TOTAL COST PER PATIENT	38,132 €		COSTO TOTALE PER PAZIENTE	38.132 €	
SURVIVAL FOLLOW UP (Q12W)	67 €		FOLLOW-UP DI SOPRAVVIVENZA (Q12S)	67 €	
PRE-SCR***	65 €				

RE-SCR	717 €	
UNSCHEDULED VISIT*	20 €	

*UNSCHEDULED VISIT CAN OCCUR MORE THAN ONCE

***FOR THE PROSPECTIVE PD-L1 EXPRESSION DETERMINATION

ARM B

<u>VISIT</u>	<u>VISIT AMOUNT</u>	<u>SCREEN FAILURE AMOUNT</u>
SCR	2,075 €	2,075 €
C1D1	2,516 €	
C1D8	1,071 €	
C2D1	2,470 €	
C2D8	1,071 €	
C3D1	2,471 €	
C3D8	1,071 €	
C4D1	2,424 €	
C4D8	1,071 €	
C5+ D1	2,329 €	
END OF TREATMENT	1,753 €	
SAFETY FOLLOW UP 1	1,169 €	
SAFETY FOLLOW UP 2	1,061 €	
TOTAL COST PER PATIENT	22,552 €	
SURVIVAL FOLLOW UP (Q12W)	67 €	
PRE-SCR***	65 €	
RE-SCR	717 €	

PRE-SCREENING***	65 €	
RIPETIZIONE DELLO SCREENING	717 €	
VISITA NON PROGRAMMATA*	20 €	

*LA VISITA NON PROGRAMMATA PUÒ AVER LUOGO PIÙ DI UNA VOLTA

***PER LA DETERMINAZIONE PROSPETTICA DELL'ESPRESSIONE DI PD-L1

BRACCIO B

<u>VISITA</u>	<u>IMPORTO PER VISITA</u>	<u>COMPENSO PER MANCATO SUPERAMENTO DELLO SCREENING</u>
SCREENING	2.075 €	2,075 €
C1G1	2.516 €	
C1G8	1.071 €	
C2G1	2.470 €	
C2G8	1.071 €	
C3G1	2.471 €	
C3G8	1.071 €	
C4G1	2.424 €	
C4G8	1.071 €	
C5+G1	2.329 €	
FINE TRATTAMENTO	1.753 €	
FOLLOW-UP DI SICUREZZA 1	1.169 €	
FOLLOW-UP DI SICUREZZA 2	1.061 €	
COSTO TOTALE PER PAZIENTE	22.552 €	
FOLLOW-UP DI SOPRAVVIVENZA (Q12S)	67 €	
PRE-SCREENING***	65 €	

UNSCHEDULED VISIT*	20 €		RIPETIZIONE DELLO SCREENING	717 €	
*UNSCHEDULED VISIT CAN OCCUR MORE THAN ONCE ***FOR THE PROSPECTIVE PD-L1 EXPRESSION DETERMINATION E. <u>STUDY START-UP FEE</u> A one-time, non-refundable payment will be paid in the amount of one thousand seven hundred twenty-seven Euros (1,727€) to cover Study start-up activities upon completion and receipt by CRO of all contractual and regulatory documentation and receipt of invoice. F. <u>SCREENING FAILURE/RE-SCREENING</u> Reimbursement for screening/re-screening failures will be at the amount indicated on the screening/re-screening visit(s), as applicable, of the budget table above, not to exceed one (1) screen/re-screen failure paid for every three (3) subjects enrolled. Subjects will not receive a new screening number upon re-screening but are due to complete full screening visit. To be eligible for reimbursement of a screening/re-screening failure, supporting data entry must be completed and submitted to CRO along with any additional information, which may be requested by CRO to appropriately document the subject screening/re-screening procedures. G. <u>DISCONTINUED OR EARLY TERMINATION SUBJECTS</u> Reimbursement for discontinued or early termination subjects will be prorated based on the number of confirmed completed visits. H. <u>UNSCHEDULED VISITS</u>			*LA VISITA NON PROGRAMMATA PUÒ AVER LUOGO PIÙ DI UNA VOLTA ***PER LA DETERMINAZIONE PROSPETTICA DELL'ESPRESSIONE DI PD-L1 E. <u>TARIFFA DI AVVIO DELLO STUDIO</u> Verrà effettuato un pagamento una tantum, non rimborsabile, pari a millesettecentoventisette euro (1.727 €) a copertura delle attività di avvio dello Studio al completamento e alla ricezione da parte della CRO di tutta la documentazione contrattuale e regolatoria e alla ricezione della fattura. F. <u>MANCATO SUPERAMENTO DELLO SCREENING/RIPETIZIONE DELLO SCREENING</u> Il rimborso per i mancati superamenti dello screening/ripetizioni dello screening sarà per l'importo indicato per la/e visita/e di screening/ripetizione dello screening, a seconda dei casi, nella tabella del budget di cui sopra, e non dovrà superare un/una (1) mancato superamento dello screening/ripetizione dello screening pagato/a ogni tre (3) soggetti arruolati. I soggetti non riceveranno un nuovo numero di screening in caso di ripetizione dello screening, ma dovranno sottoporsi a una visita di screening completa. Per avere diritto al rimborso di un mancato superamento dello screening/una ripetizione dello screening, è necessario completare l'inserimento dei dati di supporto e inviare tali dati alla CRO, unitamente a qualsiasi ulteriore informazione che possa essere richiesta dalla CRO per documentare in modo appropriato le procedure di screening/ripetizione dello screening dei soggetti. G. <u>SOSPENSIONE O INTERRUZIONE ANTICIPATA DEI SOGGETTI</u> Il rimborso in caso di sospensione o interruzione anticipata dei soggetti sarà corrisposto proporzionalmente al numero di visite completate confermate.		

Payment for unscheduled visits will be reimbursed in the amount indicated in the Budget Table above. To be eligible for reimbursement for unscheduled visits, supporting data entry must be completed and submitted to CRO , along with any additional information which may be requested by CRO, to appropriately document the unscheduled visit.

I. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)

The following conditional procedure costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of invoice in the amount indicated in the table below. Subject number and procedure dates must be included on the invoice for payment to be issued.

Conditional Procedure	Procedure Amount
Serious adverse events (SAE)	79 €
Re-consent, Informed consent performed again with the same patient	44 €
Consent for additional safety evaluations, if needed, and subsequent disease-related treatments	23 €
Consent for genomic biomarker analysis (DNA and RNA)	23 €
Pregnant partner consent	23 €
Informed consent - <i>for Re-SCR if more than 28 days have passed since the initial screen failure</i>	50 €
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status - <i>for Re-SCR; for unscheduled assessments</i>	23 €

H. VISITE NON PROGRAMMATE

Il pagamento delle visite non programmate sarà effettuato per l'importo indicato nella Tabella del budget riportata sopra. Per avere diritto al rimborso delle visite non programmate, è necessario completare l'inserimento dei dati di supporto e inviare tali dati alla CRO, unitamente a qualsiasi ulteriore informazione che possa essere richiesta dalla CRO per documentare in modo appropriato la visita non programmata.

I. PROCEDURE CONDIZIONALI (CON FATTURA)

I seguenti costi per le procedure condizionali saranno rimborsati su base aggiuntiva alla ricezione di una fattura per l'importo indicato nella tabella sottostante. Per l'erogazione del pagamento, le fatture devono includere il numero del soggetto e le date delle procedure.

Procedura condizionale	Procedure Amount
Eventi avversi seri (SAE)	79 €
Nuova conferma del consenso, consenso informato ridiscusso con lo/a stesso/a paziente	44 €
Consenso per ulteriori valutazioni della sicurezza, se necessario, e i successivi trattamenti correlati alla malattia	23 €
Consenso per l'analisi genomica dei biomarcatori (DNA e RNA)	23 €
Consenso della partner in gravidanza	23 €
Consenso informato – <i>per la ripetizione dello screening, se sono trascorsi più di 28 giorni dal mancato superamento dello screening iniziale</i>	50 €
Stato di validità secondo il Gruppo cooperativo orientale di oncologia (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) – <i>per la ripetizione dello screening; per valutazioni non programmate</i>	23 €

Allegato 1

Prior systemic anticancer therapy/radiotherapy/ surgery; Concomitant medications; On-trial procedures/ surgeries/ radiotherapy (if applicable); New anticancer therapy - <i>for Re-SCR</i>	26 €	Precedente terapia antitumorale sistemica/radioterapia/intervento chirurgico; medicinali concomitanti; procedure/interventi chirurgici/radioterapia durante la sperimentazione (se applicabile); nuova terapia antitumorale – <i>per la ripetizione dello screening</i>	26 €
Full physical exam, includes disease status, medical history, one set of vital signs, height (as applicable) and weight - <i>for Re-SCR; for unscheduled assessments</i>	180 €	Esame obiettivo completo, include stato della malattia, anamnesi medica, una serie di segni vitali, altezza (secondo quanto applicabile) e peso – <i>per la ripetizione dello screening; per valutazioni non programmate</i>	180 €
Brief physical exam, includes one set of vital signs and weight (as applicable) - <i>for unscheduled assessments</i>	85 €	Breve esame obiettivo, include una serie di segni vitali e peso (secondo quanto applicabile) – <i>per valutazioni non programmate</i>	85 €
Office consultation with a specialist (cardiologist, qualified designee, radiologist) including a detailed history and physical examination	217 €	Visita ambulatoriale con uno specialista (cardiologo, designato qualificato, radiologo), comprensiva di un'anamnesi dettagliata e un esame obiettivo	217 €
Vital signs - <i>for unscheduled assessments</i>	42 €	Segni vitali – <i>per valutazioni non programmate</i>	42 €
Adverse events - <i>for Re-SCR</i>	29 €	Eventi avversi- <i>per la ripetizione dello screening</i>	29 €
Single 12-lead ECG: tracing, interpretation and report - <i>for Re-SCR; for repeated/ unscheduled assessments</i>	71 €	ECG singolo a 12 derivazioni: tracciato, interpretazione e refertazione – <i>per la ripetizione dello screening; per valutazioni ripetute/non programmate</i>	71 €
European Quality of Life Questionnaire (EuroQol) (EQ-5D-5L); self-administered - <i>for SvFU as needed</i>	42 €	Questionario europeo sulla qualità della vita a 5 dimensioni e 5 livelli (EuroQol) (EQ-5D-5L); autosomministrato – <i>per il follow-up di sopravvivenza, se necessario</i>	42 €

Blood draw, phlebotomy, routine venipuncture for collection of specimen(s) for local and central as applicable (serology, serum pregnancy test if applicable, hematology, biochemistry, coagulation, endocrine assessments) and only for central (cytokines and soluble factors, PBMCs as applicable, ctDNA) laboratory, complex: includes preparation of specimen - <i>for Re-SCR; for additional/unscheduled assessments</i>	55 €	Prelievo di sangue, flebotomia, venipuntura di routine per il prelievo di uno o più campioni per il laboratorio locale e centrale, secondo quanto applicabile (sierologia, test di gravidanza sul siero se applicabile, analisi di valutazione ematologiche, biochimiche, della coagulazione, endocrinologiche) e solo per il laboratorio centrale (citochine e fattori solubili, PBMC secondo quanto applicabile, ctDNA), complesso: include la preparazione dei campioni - <i>per la ripetizione dello screening; per valutazioni aggiuntive/non programmate</i>	55 €
Serology: Hepatitis B surface antibody (HBsAb) (local lab)	50 €	Sierologia: anticorpi anti-antigene di superficie dell'epatite B (HbsAb) (laboratorio locale)	50 €
Serology: Hepatitis B core antibody (HBcAb); total (local lab)	45 €	Sierologia: anticorpo anti-core del virus dell'epatite B (HbcAb), totale (laboratorio locale)	45 €
Serology: Infectious agent detection by nucleic acid (DNA or RNA); hepatitis B virus, amplified probe technique (local lab) - <i>if positive serology</i>	104 €	Sierologia: rilevamento dell'agente infettivo tramite acido nucleico (DNA o RNA); virus dell'epatite B, tecnica della sonda amplificata (laboratorio locale) – <i>laddove la sierologia sia positiva</i>	104 €
Serology: Hepatitis C antibody (HCVab) (anti-HCV) (local lab)	57 €	Sierologia: anticorpo anti-epatite C (HCVab) (anti-HCV) (laboratorio locale)	57 €
Serology: Infectious agent detection by nucleic acid (DNA or RNA); hepatitis C amplified probe technique (local lab) - <i>if positive serology</i>	102 €	Sierologia: rilevamento dell'agente infettivo tramite acido nucleico (DNA o RNA); epatite C, tecnica della sonda amplificata (laboratorio locale) – <i>laddove la sierologia sia positiva</i>	102 €
Serology: Antibody; HIV-1 and HIV-2, single assay (local lab) - <i>if required per local health authorities or institutional standards</i>	56 €	Sierologia: anticorpo; HIV-1 e HIV-2, saggio singolo (laboratorio locale) – <i>se richiesto dalle autorità sanitarie locali o dagli standard istituzionali</i>	56 €
Hematology: hemoglobin, hematocrit (volume of packed red blood cells or VPRC), leukocytes (white blood cells or WBC), platelet or thrombocyte count. Includes automated differential of the white blood cells: neutrophils or granulocytes, basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes (local lab)	30 €	Ematologia: emoglobina, ematocrito (volume di globuli rossi concentrati o VPRC), leucociti (globuli bianchi o GB), conta delle piastrine o dei trombociti. Comprende il differenziale automatizzato dei globuli bianchi: neutrofili o granulociti, basofili, eosinofili, linfociti, monociti (laboratorio locale)	30 €

Allegato 1

Hematology: Blood count; reticulocyte count, manual (local lab)	20 €	Ematologia: conta ematica; conta reticolocitaria, manuale (laboratorio locale)	20 €
Biochemistry: albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase (ALT) (SGPT), aspartate aminotransferase (AST) (SGOT), carbon dioxide (bicarbonate), total bilirubin, urea nitrogen (BUN), creatinine, calcium, chloride, glucose, potassium, total protein, sodium (local lab)	56 €	Analisi biochimiche: albumina, fosfatasi alcalina, alanina aminotransferasi (ALT) (SGPT), aspartato aminotransferasi (AST) (SGOT), anidride carbonica (bicarbonato), bilirubina totale, azoto ureico (BUN), creatinina, calcio, cloruro, glucosio, potassio, proteine totali, sodio (laboratorio locale)	56 €
Biochemistry: Bilirubin; direct (local lab)	13 €	Analisi biochimiche: bilirubina; diretta (laboratorio locale)	13 €
Biochemistry: Estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR/creatinine clearance calculation (local lab)	19 €	Analisi biochimiche: velocità di filtrazione glomerulare stimata: calcolo della VFGs/clearance della creatinina (laboratorio locale)	19 €
Biochemistry: Ferritin (local lab)	84 €	Analisi biochimiche: ferritina (laboratorio locale)	84 €
Biochemistry: Glutamyl transferase, gamma (GGT) (GGTP) (local lab)	15 €	Analisi biochimiche: gamma-glutamyl transferasi (GGT) (GGTP) (laboratorio locale)	15 €
Biochemistry: Hemoglobin, haemoglobin (HbA1C) (Hgba 1c); glycated, glycosylated (local lab)	38 €	Analisi biochimiche: emoglobina (HbA1C) (Hgba1c); glicata, glicosilata (laboratorio locale)	38 €
Biochemistry: Lactate dehydrogenase (LD) (LDH) (local lab)	15 €	Analisi biochimiche: lattato deidrogenasi (LD) (LDH) (laboratorio locale)	15 €
Biochemistry: Magnesium (Mg) (local lab)	14 €	Analisi biochimiche: magnesio (Mg) (laboratorio locale)	14 €
Biochemistry: Phosphorus inorganic (phosphate) (PO4); blood, serum (local lab)	9 €	Analisi biochimiche: fosforo inorganico (fosfato) (PO4); sangue, siero (laboratorio locale)	9 €
Biochemistry: Uric acid; blood, serum (local lab)	14 €	Analisi biochimiche: acido urico; sangue, siero (laboratorio locale)	14 €
Biochemistry: Lipase (local lab)	30 €	Analisi biochimiche: lipasi (laboratorio locale)	30 €
Biochemistry: Amylase (local lab)	13 €	Analisi biochimiche: amilasi (laboratorio locale)	13 €
Biochemistry: C-reactive protein (CRP) (local lab)	28 €	Analisi biochimiche: proteina C-reattiva (CRP) (laboratorio locale)	28 €
Biochemistry: Procalcitonin (PCT) (local lab) - <i>if a serious or ≥ grade 3 irAE is suspected</i>	122 €	Analisi biochimiche: procalcitonina (PCT) (laboratorio locale) – <i>se si sospetta un EA correlato all'infusione serio o di grado ≥3</i>	122 €

Allegato 1

Coagulation: Thromboplastin time, partial (PTT) (aPTT); plasma or whole blood, serum (local lab)	19 €	Coagulazione: tempo parziale di tromboplastina (PTT) (aPTT); plasma o sangue intero, siero (laboratorio locale)	19 €
Coagulation: Prothrombin time (PT) (local lab)	13 €	Coagulazione: tempo di protrombina (PT) (laboratorio locale)	13 €
Coagulation: International Normalized Ratio (INR) (local lab)	23 €	Coagulazione: rapporto internazionale normalizzato (INR) (laboratorio locale)	23 €
Endocrine: Thyroid stimulating hormone (TSH) (local lab) - <i>on Day 1 of every even cycle</i>	52 €	Analisi endocrinologiche: ormone tireostimolante (TSH) (laboratorio locale) – <i>il Giorno 1 di ogni ciclo pari</i>	52 €
Endocrine: Thyroxine; free (FT4) (FT-4) (Free T-4) (local lab) - <i>on Day 1 of every even cycle</i>	43 €	Analisi endocrinologiche: tiroxina; libera (FT4) (FT-4) (T-4 libera) (laboratorio locale) – <i>il Giorno 1 di ogni ciclo pari</i>	43 €
Endocrine: Triiodothyronine; free (FT3) (free T-3) (T-3 Uptake) (local lab) - <i>on Day 1 of every even cycle</i>	57 €	Analisi endocrinologiche: triiodotironina; libera (FT3) (T-3 libera) (captazione di T-3) (laboratorio locale) – <i>il Giorno 1 di ogni ciclo pari</i>	57 €
Endocrine: Triiodothyronine; total (T3) (T-3) (TT-3) (TT3) (local lab) - <i>on Day 1 of every even cycle</i>	61 €	Analisi endocrinologiche: triiodotironina; totale (T3) (T-3) (TT-3) (TT3) (laboratorio locale) – <i>il Giorno 1 di ogni ciclo pari</i>	61 €
Hepatic function panel: Includes Albumin, Bilirubin, Alkaline Phosphatase, Total Protein, Alanine Amino Transferase (ALT) (SGPT) Aspartate Amino Transferase (AST) (SGOT); Liver Function Test - <i>for toxicity management</i>	48 €	Profilo di funzionalità epatica: comprende albumina, bilirubina, fosfatasi alcalina, proteine totali, alanina aminotransferasi (ALT) (SGPT), aspartato aminotransferasi (AST) (SGOT); test di funzionalità epatica – <i>per la gestione della tossicità</i>	48 €
Soluble IL-2 receptor (sCD25) (local lab) - <i>for toxicity management</i>	52 €	Recettore solubile dell'IL-2 (sCD25) (laboratorio locale) – <i>per la gestione della tossicità</i>	52 €
Fibrinogen; activity (local lab) - <i>for toxicity management</i>	32 €	Fibrinogeno; attività (laboratorio locale) – <i>per la gestione della tossicità</i>	32 €
Triglycerides (Tg); blood, serum (local lab) - <i>for toxicity management</i>	20 €	Trigliceridi (Tg); sangue, siero (laboratorio locale) – <i>per la gestione della tossicità</i>	20 €
Fibrin degradation products, D-dimer (local lab) - <i>for toxicity management</i>	43 €	Prodotti di degradazione della fibrina, D-dimero (laboratorio locale) – <i>per la gestione della tossicità</i>	43 €
Collection of PK/ ADA/ soluble target samples, blood draw - <i>for Cycle 5, Cycle 7, and every 2 cycles thereafter; for additional samples as needed</i>	28 €	Raccolta di campioni per PK/ADA/target solubile, prelievo di sangue – <i>per Ciclo 5, Ciclo 7 e successivamente ogni 2 cicli; per ulteriori campioni se necessario</i>	28 €
		Manipolazione e/o trasporto del campione per trasferimento	24 €

Allegato 1

Handling and/or transportation of specimen for transfer from the office to a laboratory, complex	24 €	dall'ambulatorio a un laboratorio, complesso	
Urine collection for local (urinalysis, urine pregnancy test as applicable) laboratory - <i>for Re-SCR; for additional/unscheduled assessments</i>	15 €	Raccolta delle urine per il laboratorio locale (analisi delle urine, test di gravidanza sulle urine secondo quanto applicabile) – <i>per la ripetizione dello screening; per valutazioni aggiuntive/non programmate</i>	15 €
Urinalysis, by dip stick or tablet reagent; automated, with microscopy (local lab)	15 €	Analisi delle urine, con strisce reattive o reagente in compresse; automatizzato, con microscopia (laboratorio locale)	15 €
Urine or Serum pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); qualitative (local lab) - <i>for female subjects of reproductive potential</i>	22 €	Test di gravidanza sulle urine o sul siero, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); qualitativo (laboratorio locale) – <i>per soggetti di sesso femminile in età fertile</i>	22 €
Collection of specimen; stool, fecal, feces - <i>for toxicity management</i>	24 €	Raccolta di campione; fecale, feci – <i>per la gestione della tossicità</i>	24 €
Lactoferrin, fecal; qualitative (local lab) - <i>for toxicity management</i>	55 €	Lattoferrina, fecale; qualitativo (laboratorio locale) – <i>per la gestione della tossicità</i>	55 €
Calprotectin, fecal (local lab) - <i>for toxicity management</i>	75 €	Calprotectina, fecale (laboratorio locale) – <i>per la gestione della tossicità</i>	75 €
Esophagogastroduodenoscopy, flexible, transoral; diagnostic, including collection of specimen(s) by brushing or washing, when performed (separate procedure); moderate sedation - <i>for toxicity management</i>	354 €	Esofagogastroduodenoscopia, flessibile, transorale; diagnostica, inclusa la raccolta di uno o più campioni tramite spazzolamento o lavaggio, quando eseguita (procedura separata); sedazione moderata – <i>per la gestione della tossicità</i>	354 €
Upper gastrointestinal endoscopy including esophagus, oesophagus, stomach, and either the duodenum and/or jejunum as appropriate; with biopsy; single or multiple; moderate sedation - <i>for toxicity management</i>	944 €	Endoscopia del tratto gastrointestinale superiore, che comprende esofago, stomaco e duodeno e/o digiuno, secondo quanto appropriato; con biopsia; singola o multipla; sedazione moderata – <i>per la gestione della tossicità</i>	944 €
Small intestinal endoscopy, enteroscopy beyond second portion of duodenum, including ileum; diagnostic, with or without collection specimen(s) by brushing or washing (separate procedure) - <i>for toxicity management</i>	319 €	Endoscopia dell'intestino tenue, enteroscopia oltre la seconda porzione di duodeno, compreso l'ileo; diagnostica, con o senza raccolta di uno o più campioni tramite spazzolamento o lavaggio (procedura separata) – <i>per la gestione della tossicità</i>	319 €

Allegato 1

Small intestinal endoscopy, enteroscopy beyond second portion of duodenum, including ileum; with biopsy, single or multiple - <i>for toxicity management</i>	984 €	Endoscopia dell'intestino tenue, enteroscopia oltre la seconda porzione di duodeno, compreso l'ileo; con biopsia, singola o multipla – <i>per la gestione della tossicità</i>	984 €
Colonoscopy, flexible; diagnostic, with or without collection of specimen(s) by brushing or washing, with or without colondecompression (separate procedure); moderate sedation - <i>for toxicity management</i>	624 €	Colonscopia, flessibile; diagnostica, con o senza raccolta di uno o più campioni tramite spazzolamento o lavaggio, con o senza decompressione del colon (procedura separata); sedazione moderata – <i>per la gestione della tossicità</i>	624 €
Colonoscopy, flexible; with biopsy, single or multiple - <i>for toxicity management</i>	1,002 €	Colonscopia, flessibile; con biopsia, singola o multipla – <i>per la gestione della tossicità</i>	1,002 €
Ultrasound, abdominal (echography) (uls); B-scan and/or real time (liver) - <i>for toxicity management</i>	188 €	Ecografia, addominale (ecografia) (eco); scansione in modalità B e/o in tempo reale (fegato) – <i>per la gestione della tossicità</i>	188 €
Interpretation and Report; Ultrasound, abdominal (echography) (uls); B-scan and/or real time (liver) - <i>for toxicity management</i>	63 €	Interpretazione e refertazione; ecografia, addominale (eco); scansione in modalità B e/o in tempo reale (fegato) – <i>per la gestione della tossicità</i>	63 €
Therapeutic, prophylactic or diagnostic injection (local anesthetic); subcutaneous or intramuscular - <i>for fresh tumor biopsy as needed</i>	35 €	Iniezione terapeutica, profilattica o diagnostica (anestetico locale); sottocutanea o intramuscolare – <i>per biopsia tumorale fresca, secondo quanto necessario</i>	35 €
Moderate sedation services provided by a physician or other qualified health care professional other than the physician or other qualified health care professional performing the diagnostic or therapeutic service that the sedation supports; initial 15 minutes of intraservice time, patient younger than 5 years of age - <i>for fresh tumor biopsy as needed</i>	148 €	Servizi di sedazione moderata, forniti da un medico o da un altro operatore sanitario qualificato diverso dal medico, oppure da un altro operatore sanitario qualificato che presta il servizio diagnostico o terapeutico che richiede la sedazione; periodo iniziale di 15 minuti di tempo tra le prestazioni, paziente di età inferiore a 5 anni – <i>per biopsia tumorale fresca, secondo quanto necessario</i>	148 €
		Servizi di sedazione moderata, forniti da un medico o da un altro operatore sanitario qualificato diverso dal medico, oppure da un altro operatore sanitario qualificato che presta il servizio diagnostico o terapeutico che richiede la sedazione; periodo iniziale di 15 minuti di tempo tra le prestazioni, paziente di	123 €

Allegato 1

Moderate sedation services provided by a physician or other qualified health care professional other than the physician or other qualified health care professional performing the diagnostic or therapeutic service that the sedation supports; initial 15 minutes of intraservice time, patient age 5 years or older - <i>for fresh tumor biopsy as needed</i>	123 €	età pari o superiore a 5 anni – <i>per biopsia tumorale fresca, secondo quanto necessario</i>	
Moderate sedation services provided by a physician or other qualified health care professional other than the physician or other qualified health care professional performing the diagnostic or therapeutic service that the sedation supports; each additional 15 minutes intraservice time - <i>for fresh tumor biopsy as needed</i>	94 €	Servizi di sedazione moderata, forniti da un medico o altro professionista sanitario qualificato diverso dal medico o altro professionista sanitario qualificato che esegue il servizio diagnostico o terapeutico supportato dalla sedazione; ogni ulteriori 15 minuti di tempo tra le prestazioni – <i>per biopsia tumorale fresca, secondo quanto necessario</i>	94 €
Unlisted surgical pathology procedure (tumor biopsy)	1,115 €	Procedura di patologia chirurgica non elencata (biopsia tumorale)	1,115 €
Core needle biopsy, lung or mediastinum, percutaneous, including imaging guidance, when performed.	754 €	Agobiopsia con ago tranciante, polmone o mediastino, percutanea, inclusa guida tramite diagnostica per immagini, quando eseguita	754 €
Staining and preparation of the biopsy slides including shipping and handling	144 €	Colorazione e preparazione dei vetrini della biopsia, incluse spedizione e gestione	144 €
Daily Facility Charge Complex - Per day - <i>for fresh tumor biopsy as needed; for additional dose administrations</i>	580 €	Tariffa giornaliera della struttura, complessa – Al giorno – <i>per biopsia tumorale fresca, secondo quanto necessario; per somministrazioni aggiuntive della dose</i>	580 €
Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST v.1.1, iRECIST if applicable), RECIST Tumor Response Criteria; clinician-rated	26 €	Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (iRECIST v.1.1, iRECIST se applicabile), Criteri di risposta nei tumori RECIST; valutati dal medico	26 €
Transfer of imaging data (MRI/CT/PET) to central reader - Per Copy	116 €	Trasferimento dei dati provenienti dagli esami di diagnostica per immagini (RMI/TC/PET) al lettore centrale – Per copia	116 €
Computerized axial tomography, head, skull or brain (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	625 €	Tomografia assiale computerizzata, testa, cranio o encefalo (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	625 €
		Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, testa, cranio o encefalo (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	142 €
		Tomografia assiale computerizzata, testa, cranio o encefalo (esame TAC) (esame TC); senza mezzo di contrasto	639 €
		Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata,	131 €

Allegato 1

Interpretation and Report; Computerized axial tomography, head, skull or brain (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	142 €	testa, cranio o encefalo (esame TAC) (esame TC); senza mezzo di contrasto	
Computerized axial tomography, head, skull or brain (Cat Scan) (CT Scan); without contrast material	639 €	Risonanza magnetica per immagini, encefalo compreso tronco encefalico (RMI); con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	1,190 €
Interpretation and Report; Computerized axial tomography, head, skull or brain (Cat Scan) (CT Scan); without contrast material	131 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, encefalo compreso tronco encefalico (RMI); con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	282 €
Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	1,190 €	Risonanza magnetica per immagini, encefalo compreso tronco encefalico (RMI); senza mezzo di contrasto (ad es. protoni)	1,109 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	282 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, encefalo compreso tronco encefalico (RMI); senza mezzo di contrasto (ad es. protoni)	203 €
Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); without contrast material (eg, proton)	1,109 €	Tomografia assiale computerizzata, torace, toracica, petto (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	717 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); without contrast material (eg, proton)	203 €	Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, torace, toracica, petto (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	157 €
Computerized axial tomography, thorax, thoracic, chest (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	717 €	Risonanza magnetica per immagini (RMI), petto, torace, toracica; con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	1,221 €
Interpretation and Report; Computerized axial tomography, thorax, thoracic, chest (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	157 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini (RMI), petto, torace, toracica; con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	216 €
Magnetic resonance imaging, chest, thorax, thoracic (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	1,221 €	Tomografia assiale computerizzata, addome, addominale (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	850 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, chest, thorax, thoracic (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	216 €	Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, addome, addominale (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	181 €
Computerized axial tomography, abdomen, abdominal (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	850 €	Risonanza magnetica per immagini, addome, addominale (RMI); con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	950 €
Interpretation and Report; Computerized axial tomography,	181 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, addome, addominale (RMI); con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	193 €

Allegato 1

abdomen, abdominal (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)		Tomografia assiale computerizzata, pelvi, pelvica (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	746 €
Magnetic resonance imaging, abdomen, abdominal (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	950 €	Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, pelvi, pelvica (esame TAC) (esame TC); con mezzo/i di contrasto	124 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, abdomen, abdominal (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	193 €	Risonanza magnetica per immagini, pelvi, pelvica (RMI); con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	1,101 €
Computerized axial tomography, pelvis, pelvic (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	746 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, pelvi, pelvica (RMI); con mezzo/i di contrasto (ad es. protoni)	218 €
Interpretation and Report; Computerized axial tomography, pelvis, pelvic (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)	124 €	Tomografia assiale computerizzata, aree sospette non elencate (esame TAC) (esame TC), con mezzo di contrasto	733 €
Magnetic resonance imaging, pelvis, pelvic (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	1,101 €	Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, aree sospette non elencate (esame TAC) (esame TC), con mezzo di contrasto	92 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, pelvis, pelvic (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)	218 €	Tomografia assiale computerizzata, aree sospette non elencate (esame TAC) (esame TC), senza mezzo di contrasto	676 €
Computerized axial tomography, unlisted, suspicious areas (Cat Scan) (CT Scan) with contrast	733 €	Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, aree sospette non elencate (esame TAC) (esame TC), senza mezzo di contrasto	101 €
Interpretation and Report; Computerized axial tomography, unlisted, suspicious areas (Cat Scan) (CT Scan) with contrast	92 €	Risonanza magnetica per immagini, aggiunta di aree sospette non elencate (RMI), con mezzo di contrasto	1,431 €
Computerized axial tomography, unlisted, suspicious areas (Cat Scan) (CT Scan) without contrast	676 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, aree sospette non elencate (RMI), con mezzo di contrasto	188 €
Interpretation and Report; Computerized axial tomography, unlisted, suspicious areas (Cat Scan) (CT Scan) without contrast	101 €	Risonanza magnetica per immagini, aree sospette non elencate (RMI), senza mezzo di contrasto	1,151 €
Magnetic resonance imaging, unlisted, suspicious areas (MRI) add with contrast	1,431 €	Interpretazione e refertazione; procedura di risonanza magnetica per immagini (ad es. diagnostica, interventistica) non elencata; aree sospette; senza mezzo di contrasto	148 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, unlisted, suspicious areas (MRI) with contrast	188 €	Diagnostica per immagini ossea e/o articolare, scansione ossea, scintigrafia ossea, corpo intero	602 €
Magnetic resonance imaging, unlisted, suspicious areas (MRI) without contrast	1,151 €		

Allegato 1

Interpretation and Report; Unlisted magnetic resonance procedure (eg, diagnostic, interventional); suspicious areas; without contrast	148 €	Interpretazione e refertazione; diagnostica per immagini ossea e/o articolare, scansione ossea, scintigrafia ossea, corpo intero	96 €
Bone and/or joint imaging, bone scan, bone scintigraphy, whole body	602 €	Risonanza magnetica per immagini, ossea, corpo intero (RMI), risonanza magnetica ossea dell'intero corpo per metastasi; con mezzo di contrasto	1,107 €
Interpretation and Report; Bone and/or joint imaging, bone scan, bone scintigraphy, whole body	96 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, ossea, corpo intero (RMI), risonanza magnetica ossea dell'intero corpo per metastasi; con mezzo di contrasto	278 €
Magnetic resonance imaging, bone, full body (MRI): whole body bone imaging for metastasis; with contrast	1,107 €	Risonanza magnetica per immagini, ossea, corpo intero (RMI), risonanza magnetica ossea dell'intero corpo per metastasi; senza mezzo di contrasto	1,105 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, bone, full body (MRI): whole body bone imaging for metastasis, with contrast	278 €	Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, ossea, corpo intero (RMI), risonanza magnetica ossea dell'intero corpo per metastasi; senza mezzo di contrasto	249 €
Magnetic resonance imaging, bone, full body (MRI), whole body bone imaging for metastasis; without contrast	1,105 €	Diagnostica per immagini del tumore, tomografia a emissione di positroni (PET), corpo intero	1,922 €
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, bone, full body (MRI); whole body bone imaging for metastasis without contrast	249 €	Interpretazione e refertazione; diagnostica per immagini del tumore, tomografia a emissione di positroni (PET), corpo intero	365 €
Tumor imaging, positron emission tomography (PET), whole body	1,922 €	Diagnostica per immagini del tumore, tomografia a emissione di positroni (PET) con tomografia computerizzata (TC) acquisita in concomitanza per correzione dell'attenuazione e localizzazione anatomica; area limitata (ad es. torace, testa/collo) (esame TC)	2.407 €
Interpretation and Report; Tumor imaging, positron emission tomography (PET), whole body	365 €	Interpretazione e refertazione: diagnostica per immagini del tumore, tomografia a emissione di positroni (PET) con tomografia computerizzata (TC) acquisita in concomitanza; area limitata (ad es. torace, testa/collo)	248 €
Tumor imaging, positron emission tomography (PET) with concurrently acquired computed tomography (CT) for attenuation correction and anatomical localization; limited area (eg, chest, head/neck) (CT Scan)	2.407 €	Esame radiologico, indagine scheletrica, indagine ossea (raggi X) (radiografia); limitato/a (ad es. per metastasi)	147 €

Allegato 1

Interpretation and report: Tumor imaging, positron emission tomography (PET) with concurrently acquired computed tomography (CT); limited area (eg, chest, head/neck)	248 €	Interpretazione e refertazione; esame radiologico, indagine scheletrica, indagine ossea (raggi X) (radiografia); limitato/a (ad es. per metastasi)	43 €
Radiologic examination, skeletal survey, osseous survey (Xray) (X Ray) (X-Ray); limited (eg, for metastases)	147 €	Infermiere – per osservazione post-infusione – All’ora – <i>per monitoraggio aggiuntivo e prolungato (Braccio A)</i>	45 €
Interpretation and Report; Radiologic examination, skeletal survey, osseous survey (Xray) (X Ray) (X-Ray); limited (eg, for metastases)	43 €	Iniezione terapeutica, profilattica o diagnostica (pre-medicazione); iniezione endovenosa, sostanza/farmaco singola/o o iniziale – <i>prima della somministrazione di docetaxel in base alla via di somministrazione scelta</i>	90 €
Nurse - for post-infusion observation - Per Hour - <i>for additional and prolonged monitoring (arm A)</i>	45 €	Farmacia, complesso (infusione) – Per preparazione (pembrolizumab); dispensazione del farmaco	52 €
Therapeutic, prophylactic or diagnostic injection (Premedication); intravenous push, single or initial substance/drug - <i>prior to the Docetaxel administration according to the chosen route of administration</i>	90 €	Farmacia, complesso (infusione) – Per preparazione (acasunlimab); dispensazione del farmaco	52 €
Pharmacy, Complex (infusion) - Per Preparation (Pembrolizumab); dispense drug	52 €	Somministrazione della chemioterapia (docetaxel), endovenosa (EV); tecnica di infusione, ogni ora aggiuntiva – <i>per ulteriore tempo di infusione</i>	92 €
Pharmacy, Complex (infusion) - Per Preparation (Acasunlimab); dispense drug	52 €	Somministrazione di anticorpi monoclonali (pembrolizumab), per via endovenosa (EV); tecnica di infusione, fino a un’ora; sostanza/farmaco singola/o o iniziale – <i>per ulteriori somministrazioni della dose</i>	289 €
Chemotherapy administration (Docetaxel), intravenous (IV); infusion technique, each additional hour - <i>for additional infusion time</i>	92 €	Somministrazione di anticorpi bispecifici (acasunlimab), tecnica di infusione endovenosa; ciascuna infusione sequenziale aggiuntiva (sostanza/farmaco differente), fino a 1 ora – <i>per somministrazioni aggiuntive della dose</i>	162 €
Monoclonal antibody administration (Pembrolizumab), intravenous (IV); infusion technique, up to one hour; single or initial substance/drug - <i>for additional dose administrations</i>	289 €	Iniezione terapeutica, profilattica o diagnostica (fattore stimolante le colonie/corticosteroidi/altre terapie); sottocutanea o intramuscolare – <i>per la gestione della tossicità</i>	35 €
Bispecific antibody administration (Acasunlimab), intravenous infusion technique; each additional sequential infusion (different substance/drug), up to 1 hour - <i>for additional dose administrations</i>	162 €	Farmacia, semplice (iniezione) – Per preparazione (fattore stimolante le colonie/corticosteroidi/altre terapie); dispensazione del farmaco – <i>per la gestione della tossicità</i>	37 €
Therapeutic, prophylactic or diagnostic injection (Colony-Stimulating	35 €		

Factor/Corticosteroids/Other Therapies); subcutaneous or intramuscular - for toxicity management		Infusione endovenosa (EV) per terapia, profilassi o diagnosi (fattore stimolante le colonie/corticosteroidi/altre terapie); iniziale, fino a 1 ora – per la gestione della tossicità	110 €
Pharmacy, Simple (injection) - Per Preparation (Colony-Stimulating Factor/Corticosteroids/Other Therapies); dispense drug - for toxicity management	37 €	Farmacia, complesso (infusione) – Per preparazione (fattore stimolante le colonie/corticosteroidi/altre terapie); dispensazione del farmaco – per la gestione della tossicità	52 €
Intravenous (IV) infusion for therapy, prophylaxis or diagnosis (Colony-Stimulating Factor/Corticosteroids/Other Therapies); initial, up to 1 hour - for toxicity management	110 €	Telefonata – per il follow-up di sopravvivenza, se necessario	32 €
Pharmacy, Complex (infusion) - Per Preparation (Colony-Stimulating Factor/Corticosteroids/Other Therapies); dispense drug - for toxicity management	52 €	Valutazione delle cartelle per paziente, per cartella; semplice – per il follow-up di sopravvivenza, se necessario	52 €
Phone call - for SvFU as needed	32 €	Compenso del coordinatore dello studio – per visita non programmata	43 €
Chart Review per patient, per chart; simple - for SvFU as needed	52 €	Compenso del medico – per pre-screening e/o visita non programmata	113 €
Study Coordinator Fee - for UV	43 €		
Physician Fee - for PreSCR and/or UV	113 €		

AUXILIARY MEDICATION

The Entity will be reimbursed for the costs related to purchase supportive treatment which is not part of the standard of care as described in the protocol Dexamethasone or methylprednisolone or prednisone or equivalent, tocilizumab and mycophenolate mofetil). Refer to table 6-2 of the Protocol. Payment will be made on a pass-through basis upon receipt of invoices and third party documentation and are not included in the attached Budget. Patient numbers and procedure date must be included on the invoice. Payments will only be processed upon CRO and/or Sponsor approval. The Entity guarantees that the Sponsor will not be billed

MEDICINALE AUSILIARIO

L’Ente sarà rimborsato per i costi associati all’acquisto di trattamenti di supporto che non fanno parte dello standard di cura descritto nel protocollo (desametasone o metilprednisolone o prednisone o equivalente, tocilizumab e micofenolato mofetile). Fare riferimento alla Tabella 6-2 del protocollo. Il pagamento sarà effettuato su base aggiuntiva alla ricezione delle fatture e della documentazione di terzi e non è incluso nel Budget allegato. I numeri del/della paziente e la data della procedura devono essere riportati nella fattura. I pagamenti saranno elaborati solo in seguito all’approvazione della CRO e/o del Promotore. L’Ente garantisce che non verrà fatturato al Promotore alcun importo per il quale l’Ente ha già ricevuto un compenso da parte di terzi. L’Ente riceverà una quantità adeguata di medicinale ausiliario (anakinra) come specificato nella Tabella 6-2 del protocollo dello studio. Il medicinale ausiliario sarà fornito al Centro a titolo gratuito da un fornitore locale gestito dal Promotore/CRO.

for any amount for which the Entity has already received compensation from third parties.

The Entity will receive adequate quantity of auxiliary medication (Anakinra) as specified in table 6-2 of the study protocol. The auxiliary medication will be provided to the Entity free of charge by a local vendor managed by Sponsor/CRO.

J. PAYMENT DISPUTES

Entity will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

K. INVOICES

Payments will be issued by CRO based on Visit Budget, payment frequency and payment terms as described above. Payments will be made only upon receipt of corresponding invoices, including back-up documentation, in the specified currency, as described below. Invoices will be payable within 30 days from the date of receipt by CRO of the invoice, including any applicable back-up documentation.

Invoices for any additional payments to those stated in this agreement (i.e., additional reimbursements) must also be sent to CRO and approved by sponsor. All invoices shall be raised in the following manner:

Invoices to be billed to:
IQVIA Ltd

Invoices to be sent to:
Email original invoices including back up to:
emea@ctp.solutions.iqvia.com;

Emailed invoices and backup are preferred. In the

J. CONTROVERSIE RELATIVE AI PAGAMENTI

Eventuali contestazioni da parte dell'Ente, relative a discrepanze di pagamenti nel corso dello Studio, potranno essere effettuate entro trenta (30) giorni dalla ricezione dell'ultimo pagamento.

K. FATTURE

I pagamenti saranno corrisposti dalla CRO in base al Budget relativo alle visite, alla frequenza di pagamento e ai termini di pagamento come sopra descritti. I pagamenti saranno effettuati esclusivamente previa ricezione delle corrispondenti fatture, compresa la documentazione di supporto, nella valuta specificata, come descritto di seguito. Le fatture, comprensive di eventuale idonea documentazione di supporto, saranno saldate entro 30 giorni dalla data di ricezione delle stesse da parte della CRO.

Anche le fatture relative a pagamenti aggiuntivi rispetto a quelli previsti nel presente Contratto (ossia, i rimborsi aggiuntivi) devono essere inviate alla CRO e approvate dall Promotore. Tutte le fatture dovranno essere redatte nel modo seguente:

Fatture da intestare a:
IQVIA Ltd

Le fatture dovranno essere inviate a:
In copia originale, ivi inclusa la documentazione di supporto, all'indirizzo di posta elettronica
emea@ctp.solutions.iqvia.com;

È preferibile che le fatture e la documentazione di supporto siano inviate per e-mail. In caso di necessità di invio di fatture cartacee, inviarle al seguente indirizzo:

Att Clinical Trial Payments
37 The Point
North Wharf Road, Paddington
Londra, W2 1AF
Regno Unito
E-mail: emea@ctp.solutions.iqvia.com

event of invoices in hard copy need to be sent, please send to the following address:

Att Clinical Trial Payments
37 The Point
North Wharf Road, Paddington
London W2 1AF
United Kingdom
Email: emea@ctp.solutions.iqvia.com

The following information should be included on the invoice:

- Complete INVESTIGATOR name, address and phone number
- Invoice Date
- Invoice Number
- Payee Name (must match Payee indicated in CTA)
- Payment Amount
- Complete description of services rendered
- Study Number:
- Sponsor Name

All invoice and payment related inquiries shall be addressed directly to IQVIA Clinical Trial Payments at emea@ctp.solutions.iqvia.com;

When self-settlement of VAT by the service recipient is applicable (reverse charge mechanism), VAT is the sole responsibility of IQVIA Ltd. IQVIA Ltd is a UK legal entity registered for VAT purposes under number: GB 450315485. IQVIA Ltd does not have a business activity presence on the territory of Italy. Accordingly, services rendered to IQVIA Ltd by Entity constitute services to a legal entity domiciled in UK. Invoices issued hereunder must not include VAT, and must include a statement that any liability for VAT will be settled by the recipient of services.

Invoices and any accompanying documentation must not include any personally identifying information of any Subject, including but not limited

Le seguenti informazioni devono essere incluse nella fattura:

- Nome e cognome completo, indirizzo e numero di telefono dello SPERIMENTATORE
- Data della fattura
- Numero di fattura
- Nome e cognome del Beneficiario (deve corrispondere al Beneficiario riportato nel CTA)
- Importo del pagamento
- Descrizione completa dei servizi resi
- Numero dello studio
- Nome del Promotore

Tutte le richieste di informazioni relative a fatture e pagamenti dovranno essere indirizzate direttamente a IQVIA Clinical Trial Payments all'indirizzo emea@ctp.solutions.com;

Quando si applica la regolarizzazione dell'IVA da parte del destinatario del servizio (meccanismo di inversione contabile), l'IVA è di responsabilità esclusiva di IQVIA Ltd. IQVIA Ltd è un'entità legale inglese registrata ai fini dell'IVA con il numero: GB 450315485. IQVIA Ltd non esercita la propria attività sul territorio dell'Italia. Di conseguenza, i servizi che l'Ente fornisce a IQVIA Ltd costituiscono dei servizi a un'entità legale domiciliata in UK. Le fatture emesse in questo contesto non devono includere l'IVA e devono includere la dichiarazione che tutte le formalità legate all'IVA saranno a carico del destinatario dei servizi.

Le fatture e la documentazione di supporto non devono includere alcuna informazione che possa identificare personalmente alcun Soggetto, inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, nome o cognome del Soggetto, iniziali, data di nascita, indirizzo, numero di telefono, numero di passaporto, indirizzo e-mail o dati relativi alla sua carta di credito. Qualora le fatture o la documentazione di supporto dovessero contenere suddette informazioni, la CRO lo comunicherà al Beneficiario. Il Beneficiario dovrà inviare

to Subject first or last name, initials, date of birth, address, telephone, passport number, email address, or credit card information. If invoices or any accompanying documentation do contain this information CRO will notify Payee. Payee will need to resubmit a redacted invoice and accompanying documentation that does not include any personally identifying information of any Subject.

– **PHARMACY SET-UP FEE**

A one-time, non-refundable Pharmacy Set-Up Fee payment of **eight hundred Euros (800€)** will be made upon receipt by CRO of all completed original contractual and regulatory documentation.

– **PHARMACY STORAGE FEE – REFRIGERATED (ACASUNLIMAB)**

An annual Pharmacy Storage – Refrigerated fee payment of **three hundred and forty-nine Euros (349€)** for the refrigerated storage of Investigational Product will be made. The Entity will be eligible for reimbursement upon receipt of Investigational Product by Sponsor/CRO and upon receipt of invoice.

– **PHARMACY STORAGE FEE – REFRIGERATED (PEMBROLIZUMAB)**

An annual Pharmacy Storage – Refrigerated fee payment of **three hundred and forty-nine Euros (349€)** for the refrigerated storage of Investigational Product will be made. The Entity will be eligible for reimbursement upon receipt of Investigational Product by Sponsor/CRO and upon receipt of invoice.

nuovamente la fattura e la documentazione di supporto corrette in modo tale da non includere alcuna informazione che possa identificare personalmente qualsiasi Soggetto.

- **COMPENSO PER L'AVVIO DELLA FARMACIA**
Verrà effettuato un pagamento una tantum, non rimborsabile, pari a **ottocento euro (800 €)** per l'avvio della farmacia alla ricezione da parte della CRO di tutta la documentazione contrattuale e regolatoria in originale.

- **COMPENSO PER LA CONSERVAZIONE IN FARMACIA - CONSERVAZIONE REFRIGERATA (ACASUNLIMAB)**

Verrà effettuato un pagamento annuale per la conservazione in farmacia - conservazione refrigerata, pari a **trecentoquarantanove euro (349 €)** per la conservazione refrigerata del Prodotto sperimentale. L'Ente dello Studio avrà diritto al rimborso alla ricezione del Prodotto sperimentale da parte del Promotore/CRO e alla ricezione della fattura.

- **COMPENSO PER LA CONSERVAZIONE IN FARMACIA - CONSERVAZIONE REFRIGERATA (PEMBROLIZUMAB)**

Verrà effettuato un pagamento annuale per la conservazione in farmacia - conservazione refrigerata, pari a **trecentoquarantanove euro (349 €)** per la conservazione refrigerata del Prodotto sperimentale. L'Ente dello Studio avrà diritto al rimborso alla ricezione del Prodotto sperimentale da parte del Promotore/CROe alla ricezione della fattura.

- **COMPENSO PER LA CONSERVAZIONE IN FARMACIA (DOCETAXEL)**

Verrà effettuato un pagamento annuale per la conservazione in farmacia pari a **trecentocinquanta euro (350 €)** per la conservazione del Prodotto sperimentale nel congelatore. L'Ente dello Studio avrà diritto al rimborso alla ricezione del Prodotto

– PHARMACY STORAGE FEE (DOCETAXEL) An annual Pharmacy Storage payment of three hundred and fifty Euros (350€) for the storage of Investigational Product in the freezer will be made. The Entity will be eligible for reimbursement upon receipt of Investigational Product by Sponsor/CRO and upon receipt of invoice. – PHARMACY CLOSE-OUT FEE A one-time, non-refundable Pharmacy Close-out payment will be made upon receipt of invoice at a cost of three hundred and fifty Euros (335€) at end of Trial. – RECORD STORAGE FEE/ARCHIVING FEE A record storage fee payment of eight hundred and seventy-two Euros (872€) in total will be made upon receipt of all original contractual and regulatory documentation and is not included in the attached Budget. In accordance with Company's Protocol requirements, the Entity shall maintain all Entity records in a safe and secure location to allow easy and timely retrieval, when needed. – STUDY CLOSE-OUT FEE A one-time, non-refundable Study Close-Out payment of nine hundred and thirteen Euros (913€) will be made upon completion and approval by CRO of any outstanding data documentation (eCRFs and data clarifications issued) and regulatory documentation and upon receipt of original invoice. – LOCAL RADIOLOGY SET UP FEE	sperimentale da parte del Promotore/CRO e alla ricezione della fattura. - COMPENSO PER LA CHIUSURA DELLA FARMACIA Verrà effettuato un pagamento una tantum, non rimborsabile, per la chiusura della farmacia, pari a trecentotrentacinque euro (335 €) al termine della Sperimentazione. - COMPENSO PER LA CONSERVAZIONE/ARCHIVIAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE Verrà effettuato un pagamento per la conservazione della documentazione pari a ottocentosettantadue euro (872 €) in totale alla ricezione di tutta la documentazione contrattuale e regolatoria originale; tale pagamento non è incluso nel Budget allegato. In conformità ai requisiti del Protocollo della Società, l'Ente manterrà tutta la documentazione dell'Ente in un luogo sicuro e protetto, permettendo un recupero semplice e tempestivo in caso di necessità. - COMPENSO PER LA CHIUSURA DELLO STUDIO Verrà effettuato un pagamento una tantum, non rimborsabile, per la chiusura dello Studio pari a novecentotredici euro (913 €) previ completamento e approvazione da parte della CRO di eventuale documentazione in sospeso relativa ai dati (eCRF e chiarimento di tutte le discrepanze sui dati), nonché della documentazione regolatoria e previa ricezione di una fattura originale. - COMPENSO PER L'AVVIO DELLA RADIOLOGIA LOCALE Verrà effettuato un pagamento una tantum, non rimborsabile, per l'avvio della radiologia locale pari a settecentoventi euro (720 €), previ completamento e ricezione da parte della CRO di tutta la documentazione contrattuale e regolatoria originale e ricezione della fattura.
---	---

A one-time, non-refundable Local Radiology Set-Up Fee payment of **seven hundred and twenty Euros (720€)**, will be made upon completion and receipt by CRO of all original contractual and regulatory documentation and receipt of invoice.

– **LOCAL LABORATORY SET UP FEE**

A one-time, non-refundable Local Laboratory Set-Up Fee payment of **five hundred and forty-six Euros (546€)**, will be made upon completion and receipt by CRO of all original contractual and regulatory documentation and receipt of invoice.

– **SUBJECT REIMBURSEMENT**

Sponsor shall reimburse Entity upon receipt of invoice, with adequate documentation, for the costs associated with a Study subject reimbursement up to a maximum amount per subject visit as detailed in “Table 1 “Patient Expense Reimbursement Fees”, included here below. This allowance per visit is intended to offset the Study subject’s costs associated with travel expenses, where appropriate, incurred as a result of Study participation. Processing of payment will begin upon receipt of Entity invoice with third party invoice detail. Entity shall be responsible for keeping records of stipend payments made to Study subjects.

Table 1 “Patient Expense Reimbursement Fees”

Type	Amount	Description
Travel	€29	Up to the specified amount, per visit

NO OTHER ADDITIONAL FUNDING REQUESTS WILL BE CONSIDERED

– **COMPENSO PER L’AVVIO DEL LABORATORIO LOCALE**

Verrà effettuato un pagamento una tantum, non rimborsabile, per l’avvio del laboratorio locale pari a **cinquecentoquarantasei euro (546 €)**, previ completamento e ricezione da parte della CRO di tutta la documentazione contrattuale e regolatoria originale e ricezione della fattura.

– **RIMBORSO PER SOGGETTO**

Il Promotore rimborserà all’Ente, dietro ricezione di fattura accompagnata da documentazione adeguata, i costi associati al rimborso per Soggetto in studio fino a un importo massimo per visita del soggetto come dettagliato nella Tabella 1 “Costi di rimborso delle spese del paziente” inclusa qui sotto. Tale rimborso per visita è prevista per compensare i costi del Soggetto in studio legati a spese di viaggio eventualmente sostenuti per la partecipazione allo Studio. Il trattamento del pagamento avrà inizio dietro ricezione della fattura dell’Ente indicante in dettaglio la fattura di parte terza. L’Ente sarà responsabile della conservazione dei registri dei pagamenti dei compensi effettuati ai Soggetti in studio.

Tabella 1 “Costi di rimborso delle spese del paziente/caregiver”

Tipo	Importo	Descrizione
Viaggio	29€	Fino all’importo specificato per visita

NON SARANNO PRESE IN CONSIDERAZIONE ULTERIORI RICHIESTE DI RIMBORSO

Tutti gli importi di cui sopra includono tutte le tasse applicabili.

Tutti i pagamenti per il presente Studio in conformità al Budget allegato saranno effettuati elettronicamente dalla CRO.

All amounts include all applicable taxes All payments for this Study in accordance with the attached Budget will be paid by CRO electronically.	
---	--

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

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

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

ANNEX C - IVD Performance Study	ALLEGATO C – Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD
1. <u>Communication</u> 1.1 The Sponsor will act as coordinator between the sponsor of the IVD Performance Study, Roche Diagnostics, and Entity/Principal Investigator. Any IVD Performance Study related information and communication to and from Entity/Principal Investigator will be handled by Sponsor who will forward such information to Roche Diagnostics and Entity/Principal Investigator in a timely manner. With the exception of audit situations as described in section 3.1, no direct interactions are thus expected between Roche Diagnostics and Entity/Principal Investigator. 2. <u>Confidentiality and Data Privacy</u> 2.1 For purposes of this Agreement Confidential Information is extended to include: (a) IVD Performance Study materials including IVD Performance Study documentation; (b) any information related to the IVD Performance Study or the combined trial that is disclosed by or on behalf of the sponsor of the IVD Performance Study, Roche Diagnostics, to the Entity/Principal Investigator; and (c) inventions related to the Roche Diagnostics VENTANA PD-L1 (SP263) In-Vitro-Diagnostics Assay. 2.2 The nature of combined trials requires the exchange of information and data between the Sponsor on the one side and the sponsor of the IVD Performance Study, Roche Diagnostics, on the other side. In connection with the combined trial the Sponsor may provide data containing personal data to the sponsor of the IVD Performance Study, Roche Diagnostics and vice versa. Sponsor of the IVD Performance Study, Roche Diagnostics will comply with all applicable	1. <u>Comunicazione</u> 1.1 Il Promotore ricoprirà il ruolo di coordinatore tra il promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, Roche Diagnostics e l'Ente/lo Sperimentatore principale. Qualsiasi informazione e comunicazione correlata allo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD rivolta a o proveniente dall'Ente/dallo Sperimentatore principale verrà gestita dal Promotore, che inoltrerà tali informazioni a Roche Diagnostics e all'Ente/allo Sperimentatore principale in maniera tempestiva. Ad eccezione delle situazioni di audit come descritto nella sezione 3.1, non sono pertanto previste interazioni dirette tra Roche Diagnostics e l'Ente/lo Sperimentatore principale. 2. <u>Riservatezza e Privacy dei dati</u> 2.1 Per gli scopi del presente Contratto, le Informazioni riservate vengono estese in modo da includere: (a) materiali dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, tra cui la documentazione dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD; (b) qualsiasi informazione correlata allo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD o alla sperimentazione combinata che venga divulgata da o per conto del promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, Roche Diagnostics, all'Ente/allo Sperimentatore principale; e (c) invenzioni correlate al test per la diagnostica in vitro VENTANA PD-L1 (SP263) di Roche Diagnostics. 2.2 La natura delle sperimentazioni combinate prevede lo scambio di informazioni e dati tra il Promotore da una parte e il promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, Roche Diagnostics, dall'altra. In relazione alla sperimentazione combinata, il Promotore potrà fornire dati contenenti dati personali al promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, Roche Diagnostics, e viceversa. Il Promotore dello Studio sulle prestazioni del

laws and regulations governing the processing of personal data (including but not limited to Regulation (EU) 2016/679, "GDPR") in relation to the performance of IVD Performance Study. 3. <u>Audits by Roche Diagnostics</u> 3.1 Any audits related to the IVD Performance Study will be performed by sponsor of the IVD Performance Study, Roche Diagnostics and will be coordinated with the Entity/Principal Investigator via the Sponsor. The same terms as outlined for audit activities for the Trial apply. 4. <u>IVD Performance Study</u> 4.1 Entity/Principal Investigator tasks and responsibilities follow investigator responsibilities for planning, conduct and close-out of IVD Performance Studies as outlined in ISO 20916 and applicable local IVD laws and regulations. 4.2 <u>IVD Performance Study documentation.</u> Entity/Principal Investigator tasks and responsibilities include adequate study documentation throughout the course of the IVD Performance Study. Where possible the study documentation for the IVD Performance Study and for the Trial will be merged into joint documents covering both study parts of the combined trial. Potential examples of such combined study documents include, e.g. Informed Consent Forms, Financial Disclosure Forms or any other conflict of interest disclosure forms, as applicable. IVD Performance Study related relevant communication is to be documented as part of the communication documentation for the Trial. In addition,	dispositivo IVD, Roche Diagnostics, rispetterà tutte le leggi e le normative applicabili che regolano il trattamento dei dati personali (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, il Regolamento [UE] 2016/679, "GDPR") in relazione alle prestazioni dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD. 3. <u>Audit di Roche Diagnostics</u> 3.1 Eventuali audit correlati allo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD saranno eseguiti dal promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, Roche Diagnostics, e saranno coordinati con l'Ente/lo Sperimentatore principale tramite il Promotore. Si applicano gli stessi termini indicati per le attività di audit relative alla Sperimentazione. 4. <u>Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD</u> 4.1 Le attività e le responsabilità dell'Ente/dello Sperimentatore principale seguono le responsabilità dello sperimentatore per la pianificazione, la conduzione e la chiusura degli Studi sulle prestazioni dei dispositivi IVD, come descritto nello standard ISO 20916 e nelle leggi e normative locali applicabili ai dispositivi IVD. 4.2 <u>Documentazione dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD</u> Le attività e le responsabilità dell'Ente/dello Sperimentatore principale includono una documentazione dello studio adeguata per tutta la durata dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD. Ove possibile, la documentazione dello studio per lo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD e per la Sperimentazione verrà unita in documenti congiunti che riguardano entrambe le parti dello studio della sperimentazione combinata. Esempi potenziali di tali documenti dello studio combinati includono, ad esempio, moduli di consenso informato, moduli di informativa finanziaria o qualsiasi altro modulo
--	--

acceptance of the IVD Performance Study protocol by Entity/Principal Investigator has to be acknowledged in writing and any deviation from the approved IVD Performance Study protocol has to be documented, explained and should trigger the implementation of corrective actions as required. IVD Performance Study records have to be retained as per the instructions for the Trial.

4.3 IVD Performance Study conduct.

Entity/Principal Investigator tasks and responsibilities include management of day-to-day IVD Performance Study activities, such as e.g. Informed Consent process, sample collection procedures for the IVD Performance Study or patient management decisions based on results generated as part of the IVD Performance Study, and ensuring overall ethical conduct of the IVD Performance Study in conformity with the IVD Performance Study protocol. Furthermore, Entity/Principal Investigator are responsible

- to follow the IVD Performance Study protocol instructions that are applicable for Entity/Principal Investigator
- to support the IVD Performance Study approval (e.g. EC/IRB approvals, Competent Authority approvals) process with information as required

per la comunicazione di conflitti di interesse, come applicabile. Le comunicazioni rilevanti relative allo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD devono essere documentate come parte della documentazione delle comunicazioni per la Sperimentazione. Inoltre, l'accettazione del protocollo dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD da parte dell'Ente/dello Sperimentatore principale deve essere riconosciuta per iscritto e qualsiasi deviazione dal protocollo dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD approvato deve essere documentata, spiegata e deve avviare l'implementazione di azioni correttive come necessario. I documenti dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD devono essere conservati in base alle istruzioni per la Sperimentazione.

4.3 Conduzione dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD

Le attività e le responsabilità dell'Ente/dello Sperimentatore principale includono la gestione delle attività quotidiane dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, ad esempio il processo di consenso informato, le procedure di raccolta dei campioni per lo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD o le decisioni sulla gestione dei pazienti basate sui risultati generati come parte dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, garantendo la condotta etica complessiva dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD in conformità al protocollo dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD. Inoltre, l'Ente/lo Sperimentatore principale sono responsabili di:

- seguire le istruzioni del protocollo dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD applicabili all'Ente/allo Sperimentatore principale
- supportare il processo di approvazione dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD (ad es. approvazioni del CE, approvazioni

- to not implement any modifications to the IVD Performance Study protocol without prior agreement from the sponsor of the IVD Performance Study and - when required - the respective Ethics Committee or national authorities. - to keep agreements or registers that stipulate the responsibilities, attributions and functions of all Entity personnel involved in IVD Performance Study activities - to maintain source documents relevant for the IVD Performance Study and to support IVD Performance Study related monitoring and auditing activities - to document and explain any adverse events related to the IVD Performance Study, actions taken and report to the Sponsor. - to maintain specimen records of specimen required for the IVD Performance Study - to ensure the accuracy, integrity, completeness and timeliness of data relevant for the IVD Performance Study and reported to Sponsor. 5. <u>Miscellaneous</u> Capitalized terms used but not defined herein shall have the meanings given to them in the Agreement	dell'Autorità competente) con informazioni, come necessario - non apportare alcuna modifica al protocollo dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD senza previo consenso del promotore dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD e (quando richiesto) del rispettivo Comitato Etico o delle rispettive autorità nazionali - mantenere i contratti o i registri che delineano le responsabilità, le attribuzioni e le funzioni di tutto il personale dell'Ente coinvolto nelle attività dello Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD - conservare i documenti sorgente rilevanti per lo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD e supportare il monitoraggio e le attività di audit correlati allo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD - documentare e spiegare eventuali eventi avversi correlati allo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD, le azioni intraprese e segnalare tali informazioni al Promotore - conservare i documenti dei campioni relativi ai campioni richiesti per lo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD - garantire l'accuratezza, l'integrità, la completezza e la tempestività dei dati rilevanti per lo Studio sulle prestazioni del dispositivo IVD e segnalati al Promotore. 5. <u>Varie</u> I termini in maiuscolo utilizzati ma non definiti nel presente avranno il significato ad essi attribuito nel Contratto.
--	---

DA ALLEGARE OBBLIGATORIAMENTE alla documentazione da presentare al CE

SCHEDA RIEPILOGATIVA PROPOSTA STUDIO CLINICO

TITOLO della ricerca	A Prospective, Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Acasunlimab (GEN1046) in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel in Subjects With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With a PD-1/PD-L1 Inhibitor and Platinum-Containing Chemotherapy		
Codice/Acronimo	GCT-1046-06		
n. EudraCT/NCT/RSO	2024-512998-27-00		
Responsabile (PI):	Lorenza Landi	tel.06 5266839	06 52666776
Unità (UO)/Servizio	UOSD Sperimentazioni Cliniche: Fase 1 e Medicina di Precisione	Responsabile dell'Unità/Servizio	Lorenza Landi
PROMOTORE/Sponsor	GENMAB		
CRO			

TIPO di ricerca:

☒ profit ☐ no-profit *se pertinente:* ☐ Supporter.: ☐ Bando RF

☐ Monocentrica ☒ Multicentrica (☐ Nazionale ☐ Internazionale UE x Internazionale extra UE)
n.centri TOT: 225 n. centri ITALIANI: 14

Coordinatore
italiano

Non applicabile

Durata prevista (arruolamento):

Durata prevista (TOT):

TIPO Studio

☒ interventistico (FASE: ☐ I ☐ I-II ☒ II ☐ III ☐ IV ☐)
☐ osservazionale ☐ retrospettivo ☒ prospettico ☐ retrospettivo/prospettico
☐ pilota ☐

DISEGNO Studio

☐ coorte ☐ caso-controllo ☐ trasversale ☐ appropriatezza
☒ random ☐ cieco ☐ single arm ☐ ALTRO
1:1/2:1/..... singolo/doppio

FINALITA':

☒ TRATTAMENTO ☐ Neoad/adiuv.... ☐ compassionevole/EAP ☒ Trattam./procedure Anestesiol.
☐ Trattamento RT ☐ Trattamento chirurgico ☐ Terapia di supporto
☐ Trattamento dermatologico ☐ ALTRO:

☐ fattori/aspetti biologici☐ esame/test/proced. (a fini ☐ diagnostici ☐ prognostici ☐ screening)☐ raccolta/elab.dati ☐ qualità di vita ☐ registro/DB ☐ Altro:

Studio su/oggetto:

☒ farmaco/i ☐ dispositivo ☐ procedura
☐ tratt.Chirurgico ☐ nutraceutico/integratore ☐ fattori/aspetti bio-molecolari
☐ strategia terapeutica complessa ☐ Modelli organizzativi complessi
☐ Altro:

NOTE:

PATOLOGIA: carcinoma polmonare non a piccole cellule

☐ Malattia rara/soggetti vulnerabili (se SI specificare

SCHEMA INFORMATIVA:

UNITA' OPERATIVE/SERVIZI COINVOLTI (IFO)

Medici/Biologi/Fisici/Chimici anche di altre unità/Servizi coinvolti (se pertinente):

M/B/ F/C	Nome e cognome	UO/Servizio	M/B/ F/C	Nome e cognome	UO/Servizio	NOTE
M	Francesca Fusco	OM2	M	Maristella Giammaruco	OM2	
M	Martina Brandi	OM2	M	Fabiana Cecere	OM2	
M	Gabriele Minuti	Fase 1	M	Federico Cappuzzo	OM2	
M	Corrado Orciuolo	OM2	M	Fabio Maramao	Cardiologia	
M	Vincenzo Di Noia	OM2				
M	Silvia Carpano	Om2				

Nel caso in cui sia prevista una partecipazione "aspecifica" del personale dell'Unità/Servizio:

M/B/ F/C	RESPONSABILE	UO/Servizio	M/B/ F/C	RESPONSABILE	UO/Servizio	NOTE
M	Iole Cordone	Biobanca	M	Edoardo Pescarmona	Anatomia Patologica	
M	Antonello Vidiri	Radiologia	M	Fulvia Pimpinelli	Microbiologia	
M						

Note

Personale del COMPARTO (anche di altre unità/Servizi coinvolti):

I/T/F	Nome e cognome	UO/Servizio	I/T/ F	Nome e cognome	UO/Servizio	NOTE
I	Isabella Bertazzi	Fase 1				
T	Fabrizio Leone	Oncologia Traslazionale				

Nel caso in cui sia prevista una partecipazione "aspecifica" del personale del comparto:

I/T/F	COORDINATORE	UO/Servizio		COORDINATORE	UO/Servizio	NOTE
M	Giovanni Blandino	Oncologia Traslazionale				

Farmacisti

Nome e cognome	Nome e cognome	NOTE
Matilde Pasquantonio		
Eva Zuzolo		
Carmen Caruso		

Nel caso in cui sia prevista una partecipazione "aspecifica" del personale della farmacia:

Responsabile	NOTE

Biostatistico/Study coordinator/Data Manager:

DM/ S	Nome e cognome	DM/ S	Nome e cognome	NOTE
s	Barbara Conforti			
s				

Note

M=Medico; B= Biologo; F= Fisico; C= Chimico I= Infermiere; T= Tecnico; F= Fisioterapista; DM= Data Manager; S= Statistico

uso campioni biologici a scopo di ricerca/BIOBANCA (da compilare nel caso in cui sia previsto uso di campioni biologici a scopo di ricerca e/o da processare prima di eventuale invio a laboratori esterni e/o campioni presenti c/o la BIOBANCA IFO)

X liquidi biologici (sangue, plasma, siero, ecc.)	☐ Biobanca X NO	☐ tessuto (fresco, congelato, FFPE, ecc.)	☐ Biobanca X NO
---	---	--	---

Note _____

SCHEDA FINANZIARIA**N. Pazienti/casi previsti:**

Totali	702	INTERNI	4	Note:
--------	-----	---------	---	-------

COMPENSO previsto:

☐ unitario/paziente/caso	€	X Vedi contratto
☐ compenso/finanziamento	€	

Ripartizione del compenso: ☐ vedi "Regolamento per sperimentazioni cliniche"
(Del. 291 del 23.04.2018 e succ. mod.)

PRESTAZIONI/COSTI aggiuntivi:

- ☐ lo studio **NON prevede** esami, procedure, trattamenti, materiali, ecc. aggiuntivi rispetto la pratica clinica
- X lo studio **prevede** esami, procedure, trattamenti, materiali, ecc. aggiuntivi rispetto la pratica clinica e gli stessi sono:
- o finanziati/forniti da parte dello Sponsor/promotore **ESTERNO**
 - o finanziati/supportati nell'ambito di **bandi di ricerca**
 - o finanziati/supportati e/o forniti da parte di **supporter/promoter esterno** (☐ **VEDI ALLEGATO**)
 - o finanziati/supportati **INTERAMENTE** (☐ **VEDI ALLEGATO**)

Note _____

GESTIONE DEL FARMACO/prodotto in studio (se pertinente):**selezionare i punti di interesse:**

- X ricezione, conservazione, consegna allo sperimentatore, smaltimento, restituzione, contabilità secondo CRF
- X consulenze al monitoraggio e all'ispezione
- X allestimento medicinale chemioterapico nella zona centralizzata
- ☐ altro _____

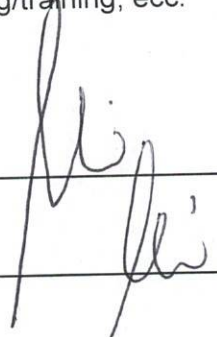
Servizio/Unità (Farmacia,UO,...)

- x Farmacia ☐
- x Farmacia xctc.....
- x Farmacia ☐
- ☐ Farmacia ☐

Il sottoscritto dichiara di aver compilato la presente scheda riepilogativa sulla base del protocollo presentato al Comitato etico degli IFO

Il RESPONSABILE/PI dichiara di aver informato tutte le componenti coinvolte nello studio
documentando l'avvenuta informazione attraverso e-mail – anche per mezzo della piattaforma SMART -, staff meeting/training, ecc.

Firma del Responsabile del PI



Data 14 MAY 2025

Firma del Responsabile della UO/servizio



Data 14 MAY 2025