

DELIBERAZIONE N. 1074 DEL 24/11/2025	
OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALLO SVOLGIMENTO PRESSO LA U.O.C. UROLOGIA DELL'ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA DELLA SPERIMENTAZIONE DAL TITOLO "STUDIO DI FASE II MULTICENTRICO E IN APERTO VOLTO A VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI TYRA-300 IN PARTECIPANTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA VESCICA NON MUSCOLO-INVASIVO A RISCHIO INTERMEDIO DI BASSO GRADO CON ALTERAZIONE DI FGFR3 (SURF302)" PROT. TYR300-202 ED APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON FORTREA INC. IN NOME E PER CONTO DI TYRA BIOSCIENCES, INC. Eu CT n. 2025-521277-14-00 RESPONSABILE: Dr. Giuseppe Simone - R.S. IFO/145/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-1121-2025
PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO Positivo Data 20/11/2025 IL DIRETTORE SANITARIO f.f. Costanza Cavuto	PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Positivo Data 20/11/2025 IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Massimo Armitari
Parere del Direttore Scientifico IRE f.f. Giovanni Blandino data 19/11/2025 Positivo Parere del Direttore Scientifico ISG Maria Concetta Fagnoli data 19/11/2025 Positivo	
La presente deliberazione si compone di n° 9 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale: Allato 1 di 46 pag. Allegato 2 di 4 pag.	

Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca

- Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;
- Visto 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;
- Vista la deliberazione n. 814 del 03.09.2025 recante *“Preso d’atto della deliberazione della Regione Lazio 7 agosto 2025 n.697 avente ad oggetto: Approvazione del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento dell’IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri. Adozione del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento degli IFO.”*;
- 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 Tyra Biosciences, Inc., in qualità di Promotore, ha individuato la U.O.C. Urologia dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena come Centro Partecipante della Sperimentazione dal titolo “Studio di fase II multicentrico e in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di TYRA-300 in partecipanti affetti da carcinoma della vescica non muscolo-invasivo a rischio intermedio di basso grado con alterazione di FGFR3 (SURF302)” Prot. TYR300-202, EudraCT 2025-521277-14-00;

che il Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, giusta delega del Legale Rappresentante degli I.F.O., in data 7 maggio 2025 ha firmato digitalmente il documento di idoneità sito specifica (Site Suitability Template), agli atti

presso la Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5, attestando che la U.O.C. Urologia dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena è in possesso delle competenze tecniche e scientifiche ed è struttura adeguata alla conduzione della Sperimentazione in oggetto, nel rispetto della normativa vigente;

che lo Studio Prot. TYR300-202, è stato annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli I.F.O. con il n. IFO/145/CTIS/25;

che lo Studio di cui trattasi, è stato regolarmente autorizzato a norma del Capo II del Regolamento (UE) n. 536/2014 in data 8 ottobre 2025, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA, che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Campania 1, caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento e agli atti presso la Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5;

Preso atto che si tratta di uno studio di Fase 2, multicentrico, in aperto, volto a valutare la sicurezza e la tollerabilità di TYRA-300 e di diverse dosi di TYRA-300 in partecipanti con mutazioni e/o fusioni di FGFR3 e NMIBC a rischio intermedio, al fine di identificare la dose di Fase 3;

che lo Studio Prot. TYR300-202 è stato sottoposto alla verifica privacy con esito positivo come da mail del 18 agosto 2025, agli atti presso la Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5;

Vista la proposta di accordo negoziata tra gli I.F.O. e Fortrea Inc., in nome e per conto di Tyra Biosciences, Inc., finalizzata e firmata in data 3 novembre 2025;

Tenuto conto che il Dr. Giuseppe Simone, Dirigente Medico della U.O.C. Urologia dell'IRE, in qualità di Principal Investigator dello Studio, ha trasmesso in data 10 novembre 2025, ai sensi del vigente Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche, la Scheda Riepilogativa allegata alla presente 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:

Giuseppe Simone (Uro)
Rocco Simone Flammia (Uro)
Flavia Proietti (Uro)
Fulvia Pimpinelli (Virol.)
Fabio Maramao (Card.)
Iole Cordone (Pat. Cl.)
Andrea Russo (Anat. Pat.)
Antonello Vidiri (Rad.)
Giovanni Blandino (Onc. Trasl.)

Personale del Comparto:

Giulia Azu (Uro)

Fabrizio Leone (Onc. Trasl.)

Farmacisti:

Matilde Pasquantonio

Carmen Caruso

Study Coordinator/Data Manager:

Maddalena Iori

che presso la U.O.C. Urologia dell'IRE è prevista l'inclusione di circa 4 soggetti ed essendo uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo, con il limite del numero massimo di 90 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 (TYRA-300) 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 corrisponderà un compenso all'Ente, per paziente eleggibile, valutabile che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, pari ad € 29.628,00 (euro ventiseimilaseicentoventotto/00) + IVA, come meglio dettagliato nel Budget allegato al contratto *sub 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 il valore complessivo che il Promotore corrisponderà agli I.F.O. verrà ripartito in coerenza con quanto disposto dal Regolamento degli I.F.O. per le Sperimentazioni Cliniche adottato con delibera n. 441 del 27 maggio 2024;

Tenuto presente che il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB24046934A126, 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);

- Precisato** che il presente atto non comporta oneri a carico degli IFO;
- Ritenuto** di prendere atto del parere favorevole espresso dal Comitato Etico competente e per l'effetto di autorizzare l'esecuzione presso la U.O.C. Urologia dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena della Sperimentazione dal titolo "Studio di fase II multicentrico e in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di TYRA-300 in partecipanti affetti da carcinoma della vescica non muscolo-invasivo a rischio intermedio di basso grado con alterazione di FGFR3 (SURF302)" Prot. TYR300-202, EudraCT 2025-521277-14-00, annotata sul Registro Sperimentazioni I.F.O. con il n. IFO/145/CTIS/25;
- di approvare l'accordo sottoscritto con Fortrea Inc., in nome e per conto di Tyra Biosciences, Inc., Promotore dello Studio, per lo svolgimento della Sperimentazione Prot. TYR300-202, nello schema allegato alla presente che ne costituisce parte integrante e sostanziale;
- Precisato** che tutta la documentazione richiamata e non allegata alla presente deliberazione è reperibile agli atti della Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5;
- 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.C. Urologia dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, sotto la responsabilità del Dr. Giuseppe Simone, dello Studio dal titolo: "Studio di fase II multicentrico e in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di TYRA-300 in partecipanti affetti da carcinoma della vescica non muscolo-invasivo a rischio intermedio di basso grado con alterazione di FGFR3 (SURF302)" Prot. TYR300-202, EudraCT 2025-521277-14-00, annotato sul Registro Sperimentazioni I.F.O. con il N. IFO/142/CTIS/25;

di approvare l'accordo sottoscritto con Fortrea Inc., in nome e per conto di Tyra Biosciences, Inc., Promotore dello Studio, conservato agli atti presso la Segreteria Tecnico Scientifica del CET Lazio Area 5, nello schema allegato alla presente che

ne costituisce parte integrante e sostanziale, per lo svolgimento della Sperimentazione Prot. TYR300-202;

di prendere atto che l'unità operativa di seguito indicata 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:

Giuseppe Simone (Uro)
Rocco Simone Flammia (Uro)
Flavia Proietti (Uro)
Fulvia Pimpinelli (Virol.)
Fabio Maramao (Card.)
Iole Cordone (Pat. Cl.)
Andrea Russo (Anat. Pat.)
Antonello Vidiri (Rad.)
Giovanni Blandino (Onc. Trasl.)

Personale del Comparto:

Giulia Azu (Uro)
Fabrizio Leone (Onc. Trasl.)

Farmacisti:

Matilde Pasquantonio
Carmen Caruso

Study Coordinator/Data Manager:

Maddalena Iori

di prendere atto che presso la U.O.C. Urologia dell'IRE è prevista l'inclusione di circa 4 soggetti ed essendo uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo, con il limite del numero massimo di 90 pazienti per la Fase 3 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 (TYRA-300) 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 che il Promotore corrisponda all'Ente un compenso pari ad € 29.628,00 (euro ventiseimilaseicentoventotto/00) + IVA, 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 Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n SYB24046934A126, 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);

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

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”;
- Vista la deliberazione n. 814 del 03.09.2025 recante *“Preso d’atto della deliberazione della Regione Lazio 7 agosto 2025 n.697 avente ad oggetto: Approvazione del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento dell’IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri. Adozione del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento degli IFO.”*;
- 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.C. UROLOGIA DELL’ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA DELLA SPERIMENTAZIONE DAL TITOLO “STUDIO DI FASE II MULTICENTRICO E IN APERTO VOLTO A VALUTARE L’EFFICACIA E LA SICUREZZA DI TYRA-300 IN PARTECIPANTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA VESCICA NON MUSCOLO-INVASIVO A RISCHIO INTERMEDIO DI BASSO GRADO CON ALTERAZIONE DI FGFR3 (SURF302)” PROT. TYR300-202 ED APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON FORTREA INC. IN NOME E PER CONTO DI TYRA BIOSCIENCES, INC.*

Eu CT n. 2025-521277-14-00 RESPONSABILE: Dr. Giuseppe Simone - R.S. IFO/145/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

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI “Studio di fase II multicentrico e in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di TYRA-300 in partecipanti affetti da carcinoma della vescica non muscolo-invasivo a rischio intermedio di basso grado con alterazione di FGFR3 (SURF302)”	CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR THE DRUG(S) “A Phase 2 Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of TYRA-300 in Participants with FGFR3 Altered Low Grade, Intermediate Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (SURF302)”
TRA	BETWEEN
Istituti Fisioterapici Ospitalieri- Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, con sede legale in Via Elio Chianesi, 53 – 00144 Roma C.F. 02153140583 P.IVA 01033011006 (d’ora innanzi denominato semplicemente come “centro partecipante”) 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.	Istituti Fisioterapici Ospitalieri- Istituto Nazionale Tumori Regina Elena with registered office in Via Elio Chianesi, 53 - 00144 Rome TAX ID. 02153140583 VAT 01033011006 (henceforth referred to simply as "participating center") in the person of its legal representative Dr. Livio De Angelis, as General Manager, who has provided with appropriate powers to sign this act the Scientific Director IRE f.f. Prof. Giovanni Blandino, just proxy of 13/03/2025.
E	AND
Fortrea Inc.con sede in 8 Moore Drive, Durham 27709, USA. C.F. n. 22 3265977 e sue affiliate, in persona del Procuratore Speciale Dott.ssa Daniela Antonietta Zaolino, in qualità di Associate Director Site Agreements, (d’ora innanzi denominata “CRO”), che in forza di idonea procura conferita in data 5 Maggio 2025 agisce in nome proprio e per conto del promotore della Sperimentazione, Tyra Biosciences, Inc. , con sede legale in 2656 State Street, Carlsbad, CA 92008, USA, (d'ora innanzi denominato “Promotore”), al quale pertanto continueranno ad essere riferibili le situazioni, i diritti e gli obblighi connessi al ruolo, anche se formalmente assunti dalla o comunque riferiti a fini operativi alla Società, che agisce quindi nella predetta qualità	Fortrea Inc., with place of business at 8 Moore Drive, Durham 27709, USA , Tax Code no. 22 3265977,and its affiliates, represented by the Special Attorney Dr. Daniela Antonietta Zaolino, as Associate Director Site Agreements, (hereinafter referred to as “CRO”) which, by virtue of a power of attorney granted on 5 May 2025, acts in its own name and on behalf of the sponsor of the Trial, Tyra Biosciences, Inc , headquartered in 2656 State Street, Carlsbad, CA 92008, USA, (from now on referred to as “Sponsor”), to which, therefore, the situations, rights and obligations related to the role will continue to be referable, even if formally assumed by or otherwise referred for operational purposes to the aforesaid company, which therefore acts in the capacity mentioned above
di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti".	From now on, both will be referred to individually/collectively as “Party/Parties”
Premesso che:	Whereas:
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 II multicentrico e in aperto volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di TYRA-300 in partecipanti affetti da carcinoma della vescica	A. It is in the interest of the Sponsor to carry out, under Regulation (EU) no. 536/2014 (from now on the "Regulation"), the clinical trial entitled: "A Phase 2 Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of TYRA-300 in Participants with FGFR3 Altered Low Grade, Intermediate Risk

non muscolo-invasivo a rischio intermedio di basso grado con alterazione di FGFR3 (SURF302)" (di seguito " Sperimentazione "), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 1 del 24 Marzo 2025 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EuCT n. 2025-521277-14-00 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Dott./Prof. Giuseppe Simone, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito " Sperimentatore principale "), nella U.O.C. di Urologia dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (di seguito " Centro di sperimentazione ");	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (SURF302)" (from now on the " Trial "), having as its object the Protocol version no. 1 of 24 March 2025 and its subsequent duly approved amendments (from now on the " Protocol "), EuCT code no. 2025-521277-14-00 at the Institution, under the responsibility of Dr./Prof. Giuseppe Simone, in his capacity as Scientific Responsible for the experimentation which is the subject of this Agreement (from now on " Principal Investigator "), at U.O.C. di Urologia Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (from now on " Trial Centre ");
B. Il Promotore ha individuato quale referente scientifico per la parte di propria competenza il dott. Erik Goluboff. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;	B. The Sponsor has identified Dr. Erik Goluboff as the scientific contact for the part of its competence. The Sponsor may change the scientific and technical contact for the part falling within its competence by notifying the Institution in writing;
C. 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;	C. the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is a suitable facility for the Trial to be conducted by the applicable regulations;
D. lo Sperimentatore principale ed i suoi diretti collaboratori, qualificati ad intervenire con poteri discrezionali nell'esecuzione del Protocollo (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	D. the Principal Investigator and their direct healthcare staff qualified according to the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of the Protocol (from now on " 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 by 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 rules regarding the conflict of interest;
E. salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;	E. except as otherwise subsequently agreed in writing by the Parties, the Institution shall only conduct the Trial in its facilities;

F. l'Ente è dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;	F. The Institution is equipped with suitable equipment for the Trial as indicated in the Protocol
G. 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 8 Ottobre 2025, che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Campania 1, ovvero, in mancanza di tale provvedimento, per il decorso dei termini previsti dall'art. 8 del Regolamento stesso;	G. The Trial has been duly authorised under Chapter II of the Regulation, following the AIFA national authorisation decision uploaded on the EU portal referred to in Article 80 of the Regulation on 8 October 2025, which includes the opinion issued by the Ethics Territorial Committee Campania 1 or, in the absence of such a decision, by lapse of time in accordance with Art. 8 of the Regulation;
H. 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;	H. In accordance with Art. 76 of the Regulation and the applicable national provisions, Sponsor took out an insurance policy as detailed in Article 8 of this Agreement.
tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:	In consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows
Art. 1 – Interezza del Contratto	Art. 1 – Entirety of Agreement
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.	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 – Oggetto	Art. 2 – Subject matter of the Agreement
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.	2.1. The Sponsor hereby entrusts the Institution with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol (and any subsequent amendments thereof) and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments and formalized through the necessary deeds of amendment, duly signed.
2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.	2.2. The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws applicable to clinical drug trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.

2.3 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.	2.3. The Trial shall also be conducted by 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 the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.
2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato. Per quanto di necessità ed a sua conoscenza, ciascuna delle Parti dichiara che le attività previste nel presente Contratto non comportano violazione di impegni da essa assunti con soggetti terzi.	2.4. By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations. To the greatest extent necessary and the best of its knowledge, each Party declares that the activities provided in this Agreement do not involve a breach of its commitments to third parties.
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 (e questi ultimi provvederanno ad informare 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 mediante segnalazione ai sensi del comma 3.	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 (interrupting 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 Testing Centers (and the latter will inform the participants in the study) of the new events, the measures taken and the programme of measures to be taken, by promptly completing the procedures provided for by current legislation. The Sponsor, having received communication from the investigator of a severe adverse event, shall promptly communicate to the electronic database all suspected severe and unexpected adverse reactions within the terms of paragraph 2 of the art. 42 of Regulation (EU) No. 536/2014, also by reporting under paragraph 3.
2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'inclusione competitiva (<i>competitive recruitment</i>) dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 4	2.6. Since the Trial provides for the competitive inclusion (<i>competitive recruitment</i>) of patients, the Institution is expected to include approximately 4

soggetti, con il limite del numero massimo di 90 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore. Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente. Le parti si danno atto che il consenso informato somministrato ai pazienti prima dell'inclusione prevede tale ipotesi. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione della chiusura dell'inclusione competitiva. Nel caso di pazienti che a tale momento abbiano già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, l'inclusione nella Sperimentazione non potrà avvenire senza il previo consenso del Promotore.	with the limit of the maximum 90 number of patients eligible for trial at the global level and the time limits provided by the Sponsor. The planned period of inclusion is liable to change in light of developments at the international level. Upon reaching the total number of patients expected for the entire Trial, the inclusion of additional patients will be automatically closed, regardless of the number of patients included with the Institution. The parties acknowledge the informed consent given to patients before inclusion provides such a hypothesis. The Sponsor will send the appropriate and timely notice of the closure of the competitive inclusion. In the case of patients who have already given their consent to participate in the Trial, the inclusion in the Trial cannot take place without the prior permission of the Sponsor.
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 tra Ente e Promotore). Dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.	2.7. The Institution and the Sponsor will keep the documentation concerning the Trial (permanent "Trial Master File") for the period and according to the specifications indicated by current legislation (or for a more extended period, if required by other applicable rules or by an agreement between Institution and Sponsor). After the expiry of this period, the Parties may agree on the conditions for a further storage period.
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 secondo la normativa 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	2.8. The Institution and the Sponsor, within their respective sphere of responsibility, shall also use document digitalisation (or dematerialisation) forms, where applicable under the legislation. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a unique nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) no. 679/2016 (from now on "GDPR"), the Institution and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of GDPR. It shall carry out any security checks as required by the applicable regulation to protect the data, information and documents (both

controlli di sicurezza previsti dalla normativa vigente, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.	printed and digital). The archiving system shall guarantee the integrity of the data, information and printed/digital documents and their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation, the Sponsor and the Institution may rely on external service providers to manage the archiving obligation.
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.	2.9. The Sponsor, the Institution and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations from the Ethics Committee and the Competent Authority.
Art. 3 – Sperimentatore principale e Co-sperimentatori	Art. 3 – Principal Investigator and Co-investigators
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. I predetti soggetti dovranno essere qualificati per la conduzione della Sperimentazione ed aver ricevuto preventivamente adeguata formazione sul Protocollo, secondo la normativa vigente, da parte del Promotore; ciascuno di essi dovrà aver manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione. In particolare, lo Sperimentatore principale è tenuto a vigilare sul regolare svolgimento dell'attività dei Co-sperimentatori e dell'altro personale partecipante alla Sperimentazione, con particolare riferimento ad ipotesi di radiazione o di sospensione che intervenissero per alcuni di essi nel corso della Sperimentazione.	3.1. The Principal Investigator will be assisted in the execution of the Trial by direct collaborators, qualified according to the Protocol to intervene with discretionary powers in the execution of it (from now on " Co-investigators "), as well as by staff, sanitary and not sanitary, charged by the Institution. Co-investigators and other staff will operate under the responsibility of the Principal Investigator for aspects related to the Trial. The above subjects must be qualified for the conduct of the Trial and have received adequate training on the Protocol, under current legislation, from the Sponsor in advance; each of them must have expressed her/his willingness to participate in the Trial. In particular, the Principal Investigator shall be responsible for ensuring that the activities of the Co-investigators and other personnel participating in the Trial are carried out regularly, with particular reference to debarment or suspension cases that might occur for any of them during the Trial.

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale, quale referente generale dell'Ente nei rapporti con il Promotore, è responsabile dell'osservanza di tutti gli obblighi imposti all'Ente dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.	3.2. The Parties acknowledge that the Principal Investigator, as the general contact person of the Institution in relation to the Sponsor, is responsible for compliance with all the obligations imposed on the Institution by current legislation on clinical trials of medicinal products.
3.3 Il presente rapporto intercorre tra il Promotore e l'Ente. Ciascuna delle Parti è estranea ai rapporti dell'altra con i propri rappresentanti e/o dipendenti (in particolare, il Promotore a quelli tra l'Ente, lo Sperimentatore principale, i Co-sperimentatori e tutto l'altro personale partecipante alla Sperimentazione, e l'Ente a quelli fra il Promotore, la Società/CRO o qualsiasi altro suo rappresentante e/o dipendente) restando quindi sollevata da qualsiasi pretesa che costoro dovessero avanzare in relazione alla Sperimentazione.	3.3. The present contractual relationship is between the Sponsor and the Institution. Each Party is not related to the other's relations with its representatives and/or employees (in particular, the Sponsor to those between the Institution, the Principal Investigator, the Co-investigators and all other personnel participating in the Trial, and the Institution to those between the Sponsor, the Company/CRO or any other representative and/or employee of the Sponsor), thus being relieved of any claim they might make about the Trial.
3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, le Parti si danno atto di aver adempiuto a quanto previsto dall'art. 7 del Regolamento, nonché dall'art. 6, comma 4 del D. Lgs. 14 maggio 2019, n. 52, come modificato dall'art. 11-bis della L. 17 luglio 2020, n. 77, di conversione del D.L. 19 maggio 2020, n. 34 ("Decreto Rilancio").	3.4. In respect of the Trial covered by this Agreement, the Parties acknowledge that they have complied with the provisions of Article 7 of the Regulation as well as Article 6, Paragraph 4 of Legislative Decree no. 52 of 14 May 2019, as amended by Article 11-bis of Law no. 77 of 17 July 2020, converting Legislative Decree no. 34 of 19 May 2020 ("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, indicando il nominativo di un sostituto e segnalandolo nella banca dati elettronica europea. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore 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.	3.5. If the relationship between the Principal Investigator and the Institution ends for any reason, the Institution will inform the Sponsor in writing, indicating the name of a replacement and reporting it in the European electronic database. The name of a replacement must be approved by the Sponsor and the competent Ethics Committee. The Institution guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, accept the terms and conditions of this Agreement, and 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 Institution 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 Institution, or if the Institution does not suggest a

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.	substitute, the Sponsor may terminate this Agreement by the provisions of Article 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.	3.6. Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative, by the current laws on clinical trials, as well as the consent for the processing of personal data by the current Italian and EU rules on data protection, as specified in Article 11 below.
3.7 Lo Sperimentatore principale ha l'obbligo di registrare e documentare dettagliatamente tutti gli eventi avversi ed eventi avversi gravi e di darne comunicazione al Promotore nei termini previsti dalla legislazione vigente. Inoltre lo Sperimentatore principale deve fornire ogni altra informazione clinica di rilievo indicata nel Protocollo (ad esempio gravidanza), direttamente o indirettamente correlabile all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazione clinica di medicinali.	3.7. The Principal Investigator is obliged to register and document, in detail, all adverse events and serious adverse events and report them to the Sponsor within the terms established by current legislation. Furthermore, the Principal Investigator has to provide any other clinical information indicated in the Protocol (e.g., pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, by the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.
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 (<i>Case Report Forms-CRF</i>) correttamente compilate e pseudonimizzate, 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.	3.8. The Institution guarantees the correct performance of the Trial by the Principal Investigator and the personnel under his responsibility by the highest standards of diligence. In particular: 3.8.1. the Principal Investigator shall submit all properly completed Case Report Forms (CRFs), duly compiled and pseudonymized, by the terms and conditions of the Protocol for the Trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and any case on time as per GCP, by the date indicated in the Trial Protocol;

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (<i>queries</i>) generate dal Promotore entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione. 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 <i>audit</i> promossi da Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti. 3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing e di ispezioni presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.	3.8.2. the Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor by the date indicated in the Trial Protocol; 3.8.3. to verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Institution and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor and inspections by the Competent Authorities including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected; 3.8.4. The Institution and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring, auditing, and inspections at the Trial Centre by the Sponsor and by the Competent Authority, such activities to guarantee the proper execution of the Trial.
3.9 (<i>Ove appropriato, tenendo conto delle norme vigenti sulla protezione dei dati personali</i>) preso atto della valutazione favorevole della struttura competente verrà gratuitamente fornito il prodotto informatico "Medidata Rave per EDC e eCOA app (diari) " (di seguito "il Prodotto"), destinato alla gestione dei dati e all'inserimento dei dati nel diario dei partecipanti.. Con riferimento allo stesso resta inteso che: 3.9.1 per l'utilizzo nell'ambito di infrastrutture di rete e sistemi informatici, il Promotore si impegna a concordare le modalità di installazione ed erogazione del prodotto, previo rilascio da parte della Struttura competente locale di una dichiarazione di verifica, con esito positivo, della fattibilità, compatibilità tecnica con gli	3.9. (<i>Where appropriate, taking into account the current regulations on data protection</i>) having received the favorable opinion of the competent facility, the IT product Medidata Rave for EDC and eCOA app (diaries) (from now on the "Product") intended for data management and for participant diary entry. will be supplied for free. Concerning the same, it is understood that: 3.9.1. for the use of the network infrastructure and information systems, the Sponsor shall agree on the procedure for the installation and delivery of the Product after the competent local centre has issued a positive report on feasibility and technical compatibility with the standards in place at the Institution and on medium-term sustainability with the existing services;

standard in essere nell'Ente e sostenibilità nel medio termine rispetto ai servizi già in esercizio; 3.9.2 con le stesse modalità, il Promotore si impegna alla disinstallazione del prodotto al termine dello studio, senza oneri per l'Ente; 3.9.3 il Promotore garantisce che l'uso da parte dell'Ente dei prodotti sopra indicati nell'ambito della Sperimentazione non genera per l'Ente obblighi di acquisto o di sottoscrizione di forniture o servizi dal Promotore, che non viola licenze o diritti di terzi e che non impegna l'Ente all'utilizzo del prodotto oltre i termini previsti dallo studio di cui al presente accordo. 3.9.4 Il Promotore garantisce inoltre che l'utilizzo del prodotto nell'ambito dello studio non comporta per l'Ente oneri di assistenza, modifica o aggiornamento della rete informatica in tutte le sue componenti hardware/software e quindi che non determina per l'Ente l'inadempimento degli obblighi contrattuali verso i fornitori diretti dell'Ente. 3.9.5 In ogni caso il Promotore manleva l'Ente da danni diretti o indiretti derivanti dall'utilizzo del prodotto in conformità alle istruzioni del produttore/fornitore.	3.9.2. in the same way, the Sponsor undertakes to de-install the Product on completion of the Trial, at no cost to the Institution; 3.9.3. the Sponsor warrants that the Institution's use of the Products indicated above, in the context of the Trial, shall not create any obligation for the Institution to purchase or subscribe to the Sponsor's supplies or services, that it does not infringe any third party licenses or rights and that it does not bind the Institution to use the Product beyond the date provided for in the Trial; 3.9.4. the Sponsor further warrants that the use of the Product in the context of the Trial shall not entail, for the Institution, any costs relating to the servicing, modification or upgrading of any of the hardware/software components in its IT network and, therefore it shall not lead to any breach by the Institution of its contractual obligations towards its direct suppliers; 3.9.5. in any event, the Sponsor shall indemnify the Institution concerning any direct or indirect losses deriving from the use of the Product by the instructions of the manufacturer/supplier;
3.10 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/<i>audit</i> 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/<i>audit</i>. Tali attività non devono pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.	3.10. the Institution shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Institution of an inspection/audit about the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Institution will authorise the Sponsor to take part while sending the Sponsor all the written communications received for the inspection/audit; These activities must not in any way affect the performance of the ordinary institutional activity of the Institution.;
3.11 L'Ente ed il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati	3.11. The Institution and the Sponsor guarantee that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) of the patients involved in the Trial referred to in this Agreement will be used exclusively for the

esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, o per eventuali sottostudi inclusi nel protocollo e oggetto di consenso informato da parte del paziente, secondo le previsioni 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, e dovranno svolgersi nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dagli atti di indirizzo di cui all'art. 1, comma 1, lettera <i>b</i>, del D. Lgs. 14 maggio 2019 n. 52.	Trial covered by this Agreement or for any substudies included in the protocol and subject to informed consent by the patient, according to the provisions of current legislation. Any storage and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent by the patient (or the parent/legal guardian), the favourable opinion of the Ethics Committee, and must be carried out within the limits and with the guarantees provided by the current rules and by the acts of address referred to in art. 1, paragraph 1, letter <i>b</i>, of D. Lgs. 14 May 2019 n. 52.
Art. 4 – Medicinali Sperimentali – Materiali e Servizi	Art. 4 – Trial Drugs – Materials and Services
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 (TYRA-300) e gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniquale volta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), ed a provvedere con oneri a proprio carico alla fornitura dei medicinali ausiliari e della terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusa, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione. Le quantità dei Medicinali Sperimentali, dei medicinali ausiliari e della terapia di background a carico del Promotore devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata. La ricezione e il tracciamento dei farmaci dovranno avvenire con la registrazione dei lotti. Restano a carico dell'Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto. Il Promotore si impegna altresì a fornire con oneri a proprio carico ogni altro materiale	4.1. The Sponsor shall provide the Institution, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of the pharmaceutical products relating to the Trial TYRA-300 and shall provide the other drugs provided for in the Protocol, by Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, Paragraph 3, Table I, including the drugs to be used in association or combination, whenever the object of the study relates to such an association or combination (the "Trial Drugs"). The Sponsor shall also provide at its own expense the supply of auxiliary medicines and the background therapy, that is, the therapeutic standard for the pathology subject of the Trial, if included, according to the Trial Protocol, in the comparison among the different therapeutic strategies being tested. The quantities of Trial Drugs, auxiliary medicines, and background therapy charged to the Sponsor must be adequate for the number of cases treated. The receipt and tracking of drugs must occur upon the batches' registration. Background therapies not included in the comparison therapeutic strategies remain the responsibility of the Institution. Sponsor also undertakes to provide, at its own expense, any other materials necessary for the execution of the Trial (the "Materials") as well as laboratory, diagnostic or monitoring tests relating to the use of

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 ").	the Trial Drugs or primary and secondary objectives of the Trial (from now on " Services ").
4.2 In ossequio al punto 34 della dichiarazione di Helsinki ed alle buone prassi in materia di continuità terapeutica, il Promotore si impegna, laddove applicabile, a rendere disponibile il medicinale TYRA-300, oggetto della Sperimentazione, al termine della Sperimentazione stessa, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto da esso un beneficio clinico, valutato in base al giudizio e sotto la responsabilità 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. Eventuali motivi che determinino una indisponibilità del promotore a garantire la continuità terapeutica dovranno essere precisati per iscritto da parte del Promotore all'Ente ed essere valutati dal Comitato etico. L'informazione circa la disponibilità o meno del Promotore ad assicurare l'accesso post-trial al farmaco di cui sopra, con i correlati motivi, dovrà essere resa palese ai partecipanti alla sperimentazione nei documenti di consenso informato, che in caso di motivi sopravvenuti dovranno essere aggiornati.	4.2. In accordance with point 34 of the Helsinki Declaration and good practices on continuity of treatment, the Sponsor undertakes, where applicable, to make the medicinal product TYRA-300 which is the subject of the Trial available after the end of the Trial, beyond the follow-up period, for patients who have obtained clinical benefit from it, assessed on the basis of the judgement and under the responsibility of the Principal Investigator (regardless of the applicability or not of D. M. 7 September 2017 "Regulation of the therapeutic use of medicinal product undergoing clinical trials"). In patients with clinical benefit, the drug supply will continue until it is made available through ordinary channels of dispensation to ensure therapeutic continuity. Any reasons that determine an unavailability of the Sponsor to ensure therapeutic continuity must be specified in writing by the Sponsor to the Institution and be evaluated by the Ethics Committee. Information on whether or not the Sponsor is willing to ensure post-trial access to the drug referred to above, with the related reasons, should be made clear to participants in the trial in the informed consent documents that, in the event of reasons arising, they should be updated.
4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.	4.3. The Sponsor shall send the Trial Drugs to the Institution's pharmacy, which will record them, store them appropriately, and deliver them to the Principal Investigator by the provisions of the Protocol and the current regulations.
4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo	4.4. An adequate transport note shall accompany the Trial Drugs addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch,

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).	storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator and Trial Centre).
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/Servizi forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.	4.5. The Institution 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 Institution 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 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente smaltiti dall'Ente, a spese del Promotore. L'Ente si impegna a fornire al Promotore debita attestazione comprovante l'avvenuto smaltimento, in conformità alla normativa vigente. Per lo smaltimento dei Medicinali Sperimentali non utilizzati e l'operatività a esso collegata, il Promotore corrisponderà all'Ente l'importo indicato nell'Allegato A (paragrafo "Oneri e Compensi" - parte 1) al presente Contratto. Tale somma verrà esposta in fattura con applicazione dell'IVA ad aliquota ordinaria da parte dell'Ente come "corrispettivo accessorio alla Sperimentazione per le attività di smaltimento dei Medicinali Sperimentali scaduti o non più utilizzati".	4.6 All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used upon conclusion of the Trial will be disposed of by the Institution at the Sponsor's expense. The Institution shall provide the Sponsor with certification of disposal by current regulations. Concerning the disposal of unused Trial Drugs and the related operations, the Sponsor shall pay the Institution the amount indicated in Annex A (Paragraph "Costs and Payments" – Part 1) attached to this Agreement. The Institution will invoice the indicated amount plus VAT at the ordinary rate, with the description "Ancillary cost for the disposal of expired or unused Trial Drugs".
Art. 5 – Comodato d'uso Non Applicabile	Art. 5 – Loan for use Not Applicable)
Art. 6 – Corrispettivo	Art. 6 – Remuneration
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 € 29.628+ IVA (se applicabile) per paziente, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sub A.	6.1. The remuneration agreed, previously evaluated by the Institution for each eligible assessable patient 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 Institution in execution of the Trial and the costs to cover all the associated activities, is € 29.628 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient as specified in greater detail in the Budget annexed (<i>sub A</i>).
6.2 Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di	6.2. The Sponsor will pay the amount due under the terms of this article based on a valid statement of

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 in base alle attività svolte.	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"), based on 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 based on the activities carried out.
6.3 Gli esami di laboratorio/strumentali richiesti dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, ed indicati in Allegato A non graveranno in alcun modo sull'Ente anche se effettuati all'esterno dell'Ente. Tutti gli esami di laboratorio/strumentali non compresi nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, così come ogni altra prestazione/attività aggiuntiva richiesta dal Promotore e prevista dal Protocollo approvato dal Comitato Etico saranno rimborsati all'Ente e fatturati al Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.	6.3. The laboratory/ instrumental tests required by the Protocol approved by the Ethics Committee and indicated in Annex A will not burden the Institution in any way, even if carried out outside the Institution. All laboratory/instrumental tests not included in the agreed fee per eligible patient, as well as any additional services/activities requested by the Sponsor and provided for by the Protocol approved by the Ethics Committee, will be reimbursed to the Institution and invoiced to the Sponsor in addition to the agreed fee per eligible patient.
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 od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.	6.4. The Institution will 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 Institution will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor/, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under this Agreement, if not agreed with the Sponsor.
6.5 Il Promotore 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	6.5. The Sponsor shall also reimburse the Institution for 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

sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore e approvati per iscritto dallo stesso, ferma restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.	be paid on condition that such activities and costs have been adequately communicated, with justification, and have been documented in writing to the Sponsor and approved in writing by the Sponsor, provided that the patient's data is transmitted in anonymised form.
6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.	6.6. If, during the Trial, it is necessary to increase the Institution's financial support, the Sponsor may supplement this Agreement by an addendum/amendment authorising the appropriate increase to the attached Budget.
6.7 In ottemperanza alla normativa sull'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI). A tal fine: - la CRO comunica i propri dati: Fortrea Inc. 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA CF e PIVA 22-3265977 - l'Ente comunica i propri dati: Nome del Beneficiario: ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI Indirizzo del Beneficiario: Via Elio Chianesi 53 00144 Roma Banca: UNICREDIT- BANCA DI ROMA Conto corrente bancario: 000400000886 Codice IBAN: IT58J0200805316000400000886 Codice SWIFT: UNCRITM1B42 Partita IVA: 01033011006 Codice Fiscale: 02153140583 Codice BIC SWIFT: UNCRITM1B42	6.7. By the regulation on mandatory e-invoicing for sales of goods and services among private individuals, the Institution shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format. Invoices are to be sent through the interchange system (SDI). To this end: - the CRO communicates its data: Fortrea Inc. 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA CF e PIVA 22-3265977 - the Institution shall disclose its data: Payee name: ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI Payee address: Via Elio Chianesi 53 00144 Roma Bank: UNICREDIT- BANCA DI ROMA Bank account: 000400000886 IBAN code: IT58J0200805316000400000886 SWIFT code: UNCRITM1B42 VAT number: 01033011006 TAX ID: 02153140583 BIC SWIFT code: UNCRITM1B42
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	6.8. The payments made for the Institution's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Institution, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed based on the volume or value of prescriptions or about those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Institution nor the

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.	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 Nei limiti e con le modalità previsti dal Protocollo ed approvati dal Comitato etico, il Promotore mette a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione il rimborso delle spese vive, purché effettivamente sostenute e documentate, correlate alla partecipazione alla Sperimentazione presso l'Ente, mediante procedure preventivamente approvate dal Comitato etico. Il rimborso potrà essere effettuato attraverso l'amministrazione dell'Ente, che seguirà le proprie procedure in materia. In tal caso, ai fini della copertura da parte del Promotore, ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese e le relative ricevute all'Ente; tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell'Ente, che, in considerazione della durata dello studio, concorderà i termini per la presentazione al Promotore dell'elenco delle spese complessive sostenute dai pazienti nel periodo di riferimento. Il Promotore potrà controllare le somme richieste confrontandole con le prestazioni erogate ai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell'Ente. Sarà quindi responsabilità dell'Ente provvedere alla corresponsione del rimborso a ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di rispettiva pertinenza. Le disposizioni di cui ai commi precedenti si applicheranno altresì, qualora previsto dal Protocollo, alle indennità compensative per le spese e per i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla Sperimentazione, riconosciute ai sensi degli artt. 31, 32 e 33 del Regolamento. Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A o non previste nel Protocollo non verranno rimborsati. Le Parti concordano che le eventuali spese e	6.9. Within the limits and by the procedures provided for in the Protocol and approved by the Ethics Committee, the Sponsor shall make available to the patients participating in the Trial the reimbursement of living expenses, provided they are actually incurred and documented, related to participation in the Trial at the Institution, through procedures previously approved by the Ethics Committee. The reimbursement can be made through the administration of the Institution, which will follow its procedures in this matter. In this case, for coverage by the Sponsor, each patient will submit the list of expenses to the Institution and the related Invoices; this list will be duly codified by the Institution, which, in consideration of the duration of the study, agrees on the deadlines for submitting to the Sponsor the list of total costs incurred by patients in the reference period. The Sponsor will be able to check the amounts requested by comparing them with the services provided to patients and will make the relevant payments to the Institution. It will, therefore, be the responsibility of the Institution to provide reimbursement to each patient involved, according to the amounts of respective relevance. The provisions of the previous paragraphs will also apply, where provided for in the Protocol, to compensatory allowances for expenses and loss of earnings directly related to participation in the Trial, recognised under Art. 31, 32 and 33 of the Regulation. Any and all costs relating to items not specified in Annex A or provided for in the Protocol will not be reimbursed.

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. I criteri e le modalità indicati al comma 3 si applicheranno, in quanto compatibili, ad altre fattispecie di esternalizzazione di servizi attinenti alla Sperimentazione, che siano stati disciplinati dal Protocollo e valutati favorevolmente dal Comitato etico, quali ad es. la fornitura di servizi domiciliari (<i>home nursing</i>), o la consegna a domicilio di medicinali da autosomministrarsi da parte del paziente.	The Parties agree that any bank charges due for foreign transfers must be fully charged to the payer and, in no case, may be deducted from the amount credited to the payee. The criteria and the modalities indicated in paragraph 3 will apply, insofar as compatible, to other cases of outsourcing of services related to the Trial, which have been regulated by the Protocol and evaluated favourably by the Ethics Committee, e.g. the provision of home nursing services, or home delivery of medicines for self-administration by the patient.
Art. 7 – Durata, Recesso e Risoluzione	Art. 7 - Duration, termination and cancellation
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.	7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("Effective Date"). It shall remain in force until the conclusion of the Trial at the Institution, as provided for in the study Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties. Without affecting the preceding provision, this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.
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 con raccomandata A.R. o PEC nei casi di: - insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente; - cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.	7.2 The Institution may terminate this Agreement with a 30-day prior written notice sent to the Sponsor by registered post or certified email in the following cases: - insolvency of the Sponsor, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor. If the situation indicated above relates to the CRO, the Sponsor is obligated to take over from the CRO and to continue the activities unless the intervention of another CRO – approved by the Institution – is obtained to replace the insolvent CRO; - the sale of all or part of the assets of the Sponsor to the creditors or the Agreement of a moratorium with creditors.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.	The notice will take effect when the Sponsor receives the above communication.
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 corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (ove applicabile, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati. In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.	7.3. The Sponsor, in accordance with Art. 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time by sending a 30-day prior written notice by registered post or certified email. The notice will take effect when the Institution receives such communication. Termination by the Sponsor will not affect the obligations assumed and costs paid by the Institution on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor will pay the Institution all the documented, non-revocable expenses, contained in Annex A, that it has incurred to ensure the correct, efficient execution of the Trial (<i>where applicable</i>, including the costs incurred by the Institution towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time. In case of early termination, the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Institution during the Trial and thereafter, if deriving from or related to the Trial.
7.4 In caso di interruzione della Sperimentazione, ai sensi della normativa applicabile, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.	7.4. If the Trial is terminated, the Sponsor will pay the Institution the expenses and considerations contained in Annex A that have accrued and are documented until that time, as required by the applicable regulation.
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.	7.5. 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 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.	7.6. This Agreement shall cease to have effect automatically under Article 1454 of the Civil Code if 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.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità degli artt. 1218 e seguenti del Codice Civile.	Articles 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply.
7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto non derivante da inadempimento dell'Ente, quest'ultimo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e ad un compenso per i servizi resi in conformità al protocollo ed al presente contratto, in proporzione all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.	7.7. If this Agreement is terminated for reasons not due to non-compliance by the Institution, the Institution shall have the right to reimbursement of the expenses incurred about the Trial before receipt of the notice of termination, and to payment for the services rendered by the Protocol and this Agreement, proportionately to the activities completed up to the date of termination. The Institution shall repay the Sponsor any amounts already paid for activities that still need to be completed.
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.	7.8. In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, by the Protocol approved by the Ethics Committee, guaranteeing, within the limits and the modality set in Article 4.2, continuity of treatment
Art. 8 - Copertura assicurativa	Art. 8 – Insurance coverage
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, commisurato alla natura e alla portata dei rischi conseguenti.	8.1. According to current legislation, The Sponsor is required to guarantee 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 Fatte salve le previsioni dell'art 76 del Regolamento per le sperimentazioni a basso livello di intervento 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.	8.2. Without prejudice to the provisions of Article 76 of the Regulation for low-level intervention trials, the insurance cover provided by the Sponsor guarantees concerning the civil liability of the Sponsor, the health institution of the Trial, the Principal Investigator, and the other Experimenters involved at the Centre of the Institution.
8.3 Il Promotore dichiara, con la firma del presente contratto, di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB24046934A126, 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	8.3. The Sponsor confirms, by signing this Agreement, that it has taken out a third-party liability insurance policy (no. SYB24046934A126, with the insurer Lloyd's Insurance Company S.A.) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, by M.D. of 14 July 2009. The Ethics Committee considered that the insurance policy complies with the provisions of the law and

assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione.	adequately protects the patients taking part in the Trial.
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.	8.4. By signing this Agreement, the Sponsor confirms that it is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above, integrating them where necessary by the provisions of Article 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. 14 luglio 2009.	8.5. In particular, if 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, by Article 2 par. 3 of M.D. of 14/07/09.
Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati	Art. 9 – Final report, ownership and use of results
9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.	9.1. The Sponsor will publish the study results even if the results are negative.
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.	9.2 The Sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Trial to the Principal Investigator and Ethics Committee by the applicable legal deadline. Regardless of the outcome of a clinical trial, within one year (and six months in the case of pediatric studies) from its conclusion, the Sponsor sends a summary of the results of the Trial to the EU database by the procedures set out in Article 37.4 of the Regulation (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, ovvero da attivarsi, da parte del Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente, e per esso lo Sperimentatore principale, si	9.3. All the data, 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 recognised as authors. In the event of a procedure activated, or to be activated, by the Sponsor for the filing of a patent application concerning inventions obtained during the Trial, the Institution, and for it the Principal Investigator, undertake to provide the Sponsor, at

impegnano a fornire al Promotore, con spese a carico dello stesso, il supporto, anche documentale, utile a tal fine.	the expense of the same, the support, also documentary, helpful for this purpose.
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 (<i>background knowledge</i>).	9.4. The Institution may use the data and the results of the Trial, for which processing it is an autonomous data controller according to the applicable regulation for its own institutional, scientific and research purposes only. Such use must not affect the secrecy and the patent protection of the related intellectual property rights due to the Sponsor. The Parties mutually acknowledge they will at all times remain the owners of industrial and intellectual property rights relating to their <i>background knowledge</i>.
9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.	9.5. The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.
Art. 10 Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e diffusione dei risultati	Art. 10 – Secrecy of technical and commercial information and dissemination of data
10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, ciascuna delle Parti si impegna a mantenere riservate per l'intera durata del presente Contratto (<i>termine estensibile in sede negoziale fino alla loro caduta in pubblico dominio</i>), tutte le informazioni di natura tecnica e/o commerciale messe a sua disposizione dall'altra Parte e/o sviluppate nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa (tra cui a titolo esemplificativo ma non limitativo la <i>Investigator Brochure</i>, le informazioni, dati e materiali riguardanti il medicinale oggetto della Sperimentazione), che siano classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura di carattere contrattuale, tecnologico o fisico idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa. Ciascuna delle Parti inoltre dichiara e garantisce quanto segue:	10.1. By signing this Agreement, each Party undertakes to treat as private for the entire duration of this Agreement (<i>time limit extendable in the course of negotiation until they fall into the public domain</i>), all the technical and commercial information provided by the other Party and/or developed during the Trial and in pursuit of its objectives(including but not limited to the <i>Investigator Brochure</i>, information, data and materials relating to the medicinal product being tested)), 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 about their employees, contractors, subcontractors, successors or assigns. Each Party also represents and warrants as follows: (i) Its Commercial Secrets have been acquired, used and disclosed legally. There are not – as far as is known to it – any legal

(i) i propri Segreti Commerciali sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ad essa noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti; (ii) essa, pertanto, terrà indenne e manleverà l'altra Parte da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali Segreti Commerciali.	actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets. (ii) It shall, therefore, indemnify the other Party regarding any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such Commercial Secrets.
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.	10.2. The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial and to communicate them adequately to the patients taking part and to their representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to promptly publish the results of the Trial, even if harmful, 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 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	10.3. The Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Institution, by the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and by 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 Institution, given 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 about the scientific integrity of the document and/or problems 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

questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, le Parti e lo Sperimentatore Principale procederanno nei 60 giorni successivi al riesame del documento. Lo Sperimentatore principale accetterà di tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella presentazione o pubblicazione, solo se necessari ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni, dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.	shall agree to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, only if necessary to protect the confidentiality of information, personal data and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.
10.4 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.	10.4. 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 intellectual property protection.
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 dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.	10.5. The Sponsor may, to present 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 whole or for at least 12 months from the conclusion of the Trial, it's interruption or early termination. Suppose a publication containing the results of a multi-centre trial, published by the Sponsor or the third party designated by the Sponsor, is completed after 12 months from the end of the multi-centre Trial. In that case, the Investigator may publish the results obtained at the Institution based on the article's contents.
Art. 11 - Protezione dei dati personali	Art. 11 – Data protection
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	11.1. In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason about the clinical Trial by the objectives of the preceding articles and in

rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 ("GDPR"), nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati"), nonché di eventuali regolamenti degli Enti, purché comunicati preventivamente e specificamente al Promotore.	conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016 (GDPR), and with the related requirements of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the " Data Protection Laws ") as well as any regulations of the Entities, provided that it is communicated in advance and specifically to the Sponsor.
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.	11.2. The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and any other documents used for the Trial shall be construed and utilised by the meanings given in Annex 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. A tal fine, il Promotore ha individuato in qualità di Responsabile del Trattamento ex art. 28 GDPR Fortrea Inc., che agirà sotto la responsabilità del Promotore	11.3. The Institution and Sponsor are independent data controllers for Article 4, paragraph 7 of the GDPR. Each Parties will arrange at its own expense, as part of its organisational structure, for the appointment of Data Processors and assignment of functions and tasks to designated subjects, who operate under their authority by the GDPR and current legislation. To this end, the Promoter has identified Fortrea Inc. as the Data Processor pursuant to art. 28 GDPR, who will act under the responsibility of the Promoter
11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del GDPR; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del GDPR. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza,	11.4. For the Trial, personal data relating to the following categories of data subjects will be processed: persons taking part in the trial and persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the Trial, the following types of personal data will be processed: the data referred to in Article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, sexual life and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be processed by the principles of legality, fairness,

trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del GDPR.	transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the 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. 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, il Promotore e l'Ente, in assenza di altre disposizioni normative, dovranno compilare e sottoscrivere il documento <i>Standard Contractual Clauses</i> approvate dalla Commissione Europea (quest'ultimo non viene allegato al presente Contratto).	11.5. The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and 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 adequate personal protection. 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 under Articles 44 and 45 of the EU GDPR, the Sponsor and the Institution, in the absence of other regulatory provisions, must complete and sign the document <i>Standard Contractual Clauses</i> approved by the European Commission (the latter is not attached to this Agreement).
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 obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.	11.6. The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for 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 by the instructions given, by this article, by the data controller.
11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del GDPR e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice in materia di protezione dei dati personali (D. Lgs. 196/2003, come modificato con D. Lgs. 101/2018).	11.7. The Institution has identified the Principal Investigator as a person authorised for the data processing for Article 29 GDPR and as a designated party for Article 2 quaternities of the Italian Law Decree 196/2003.
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	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

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.	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 Monitors and Auditors may also access the data in connection with their respective duties.
11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.	11.9. After the patient has been duly informed, the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and consent to processing personal data. The Institution is responsible for keeping the consent forms.
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,	11.10 If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours of the breach being verified, without prejudice to such Party's independent assessment 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, cancellation, portability and opposition (articles 15-22 of the GDPR), as well as the right to complain to the Privacy Guarantor. 11.12 The Parties mutually declare that they are informed (and, where applicable, expressly consent) that "personal data" including sensitive data, provided even verbally for pre-contractual activity or otherwise collected as a result of or in the course of the execution of this Agreement, shall be processed exclusively for purposes specific to the Protocol, in pseudonymized form and ensuring the implementation of the principle of data minimization. 11.13 The Parties undertake to adopt all appropriate technical and organizational security measures pursuant to Article 32 GDPR ensuring, also, a level of security, including IT security,

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 MEDIDATA Rave per EDC e eCOA app per cui il Promotore e i gestori della stessa garantiscono una policy di sicurezza tecnica organizzativa adeguata per contrastare i rischi informatici. Art. 12 Materiale biologico umano 12.1 L'Ente trasferirà al Promotore (se previsto, tramite Vendor/Laboratori) materiale biologico umano, come indicato nel Protocollo di Studio, in particolare trattasi di: - Tessuti - Sangue - Plasma - Saliva - Urine - sperma 12.2 Il materiale biologico umano sarà raccolto, imballato e spedito dall'Ente al Promotore nei modi, con le istruzioni e nei tempi concordati dalle persone autorizzate dalle Parti come previsto da Protocollo (a titolo esemplificativo e non esaustivo: test/visite/prelievi/creazione ordine/conferma spedizione/cancellazione/informazioni di contatto del corriere/schede di sicurezza). 12.3 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. 12.4 Se previsto, il materiale sarà raccolto, imballato e spedito dall'Ente presso Laboratori Centralizzati individuati dal Promotore che ne attesta la certificazione di accreditamento richiesta dalla normativa vigente: 12.5 Il materiale biologico trasferito dovrà essere munito di adeguato documento di trasporto fornito dal Promotore anche quando destinato al	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 individuals. The data will in fact be transmitted through a specific platform Medidata RAVE for EDC e eCOA apps for which the Sponsor and its managers guarantee an adequate technical and organizational security policy to counter IT risks Art. 12 Human Biological Material 12.1 The Entity will transfer to the Sponsor (if applicable, through Vendor/Labs) human biological material as outlined in the Study Protocol, specifically these are: - tissue - blood - plasma - saliva - urine - semen 12.2 The human biological material shall be collected, packaged and shipped by the Entity to the Sponsor in the manner, with the instructions and within the timeframe agreed upon by the persons authorized by the Parties as stipulated in the Protocol (including but not limited to: tests/visits/samples/order creation/confirmation of shipment/courier contact information/security cards). 12.3 The Parties shall ensure suitable treatment/conservation/storage/supervision/disposal conditions in compliance with the international standard of the material in relation to its type, to guarantee its integrity. 12.4 If provided, the material will be collected, packaged and shipped by the Entity to Central Laboratories identified by the Sponsor certifying the accreditation certification required by current regulations: 12.5 The transferred biological material shall have the appropriate transport document provided by Sponsor even when destined to the
--	--

Laboratorio/Biobanca prescelti dal Promotore, opportunamente etichettato, con i riferimenti della Sperimentazione (codice di Protocollo, Sperimentatore Principale e Centro di Sperimentazione). 12.6 Il Promotore accetta di utilizzare il materiale biologico umano esclusivamente secondo il Protocollo e il consenso informato al trattamento dei dati, nonché in conformità con la normativa concernente la protezione dei dati personali afferenti al materiale (GDPR). 12.7 Nessuna delle Parti concede, cede, trasmette o trasferisce in altro modo all'altra Parte licenze esplicite o implicite o altri diritti ai sensi di brevetti, domande di brevetto, segreti commerciali o altri diritti di proprietà intellettuale già appartenenti alla Parte per l'utilizzo del materiale, delle modifiche o di eventuali brevetti correlati per fini di lucro o commerciali, a partire dalla data di entrata in vigore del presente Contratto, salvo diverso accordo che verrà sottoscritto tra le Parti.	Laboratory/Biobank chosen by the Sponsor, appropriately labeled, with the references of the Experimentation (Protocol code, Principal Investigator and Experimentation Center). 12.6 The Sponsor agrees to use the human biological material exclusively in accordance with the Protocol and the Informed Consent to Data Processing, as well as in compliance with the regulations concerning the protection of personal data pertaining to the material (GDPR). 12.7 Neither Party grants, assigns, conveys, or otherwise transfers to the other Party any express or implied license or other right under any patent, patent application, trade secret, or other intellectual property right already owned by the Party to use the Materials, Modifications, or any related patents for profit or commercial purposes, as of the effective date of this Agreement, unless otherwise agreed by the Parties.
Art. 13 – Modifiche	Art. 13 – Amendments
13.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituiscono l'intero accordo tra le Parti. 13.2 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.	13.1 This Agreement and its annexes/appendices, together with the Protocol, form an integral part of this Agreement and constitute the entire Agreement between the Parties. 13.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in a supplement to this Agreement and will take effect from the date of signature unless agreed otherwise by the Parties.
Art. 14 - Disciplina anti-corruzione e per la prevenzione di reati	Art. 14 – Anti-corruption provisions and for the prevention of crimes
14.1 L'Ente e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia. 14.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, dei principi del Foreign Corrupt Practices Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni.	14.1. The Institution and the Sponsor will comply with the anticorruption laws applicable in Italy. 14.2 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

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 <i>management</i> 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.	Institution and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith according to the provisions of Italian law mentioned above. They will cooperate 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.
14.3 (<i>Ove applicabile</i>) 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.	14.3 <i>If applicable</i>) ¹ In accordance with Law 190 of 6 November 2012 (" Anticorruption Act ") as amended, the Institution confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan
14.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informarsi immediatamente 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.	14.4. The Institution and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, which they become aware of, and will provide complete information and documents for all the appropriate investigations.
14.5 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.	14.5 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.
14.6 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.	14.6 If the relationship of trust between the parties is affected by violating any provisions of this article, it will constitute a severe breach of this Agreement under Article 1456 of the Italian Civil Code.
Art. 15 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto	Art. 15 – Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting
15.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire lo stesso a terzi, in tutto od in parte, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte. In ogni caso la parte cessionaria dovrà accettare esplicitamente tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.	15.1 This Agreement is fiduciary and, therefore, the Parties may not assign or transfer the same to third parties, in whole or in part, without the prior written consent of the other Party. In any event, the assignee must explicitly accept all terms and conditions of this Agreement. Any rights transfer in the absence of these conditions will be considered null and void and will never occur.

15.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente, che non comporti mutamento della sua persona giuridica, non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.	15.2 In the event of a change in the name of the Institution, which does not involve a change in its legal person, the amendment to this Agreement will not be necessary. However, the Authority will be required to notify the Sponsor of such a change of name without delay.
Art. 16 – Sottoscrizione e oneri fiscali	Art. 16 – Subscriptions and taxes
16.1 Il presente Contratto viene sottoscritto dalle Parti 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.	16.1. This Agreement is signed digitally in accordance with applicable regulations. All 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 by the applicable regulations.
Art. 17 - Legge regolatrice e Foro competente	Art. 17 – Governing law and forum
<i>(per la determinazione della legge regolatrice e del foro competente, si fa rinvio alla "Guida alla valutazione di cui all'art. 7 del Regolamento UE n. 536/2014, da parte dei Comitati Etici Territoriali," visibile al link https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici)</i>	<i>(for the determination of the regulatory law and the competent court, please refer to the "Guide to the assessment under art. 7 of EU Regulation No. 536/2014, by the Territorial Ethical Committees," at the link https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici)</i>
17.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.	17.1. This Agreement is governed by the laws of Italy.
17.2 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 di esecuzione del Contratto	17.2. For any disputes that may arise about 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 Contract shall have exclusive jurisdiction.
Art. 18 – Lingua	Art. 18 – Language
18.1 In caso di difformità tra la versione in lingua inglese e quella in lingua italiana del presente Contratto, la versione in italiano prevarrà.	18.1. If there is any discrepancy between the English language version and the Italian version of this Agreement, the Italian version shall prevail.
Art. 19 – Conoscenza ed accettazione dell'intero Contratto	Art. 19 - Knowledge and acceptance of the entire Contract
19.1 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	19.1 The Parties mutually acknowledge, for mutual clarity, that this Agreement, drawn up based on the minimum content identified under Art. 2 paragraph

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.	6 of Law 11 January 2018, n.3, is to be considered known and accepted in all its parts and that, therefore the provisions of art. 1341 and 1342 of the Civil Code.
---	--



_____, li (place and date) __/__/____

Per il Promotore/CRO / For the Sponsor/CRO:

Il Procuratore Speciale/The Special Attorney

Dr. Daniela Antonietta Zaolino



Firmato digitalmente da:

ZAOLINO DANIELA ANTONIETTA

Firmato il 2025/11/03 10:04

Seriale Certificato: 2037760

Valido dal 27/12/2022 al 27/12/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA

Firma / Signature _____

_____, li (place and date) __/__/____

Per l'Ente / For the Institution:

Il Direttore Scientifico IRE f.f. / The Scientific Director IRE f.f.

Prof. Giovanni Blandino

Firmato digitalmente da: Giovanni
Blandino

Data: 03/11/2025 14:50:17

Firma / Signature _____

ALLEGATO A – BUDGET	ANNEX A – BUDGET
<u>ONERI E COMPENSI</u>	<u>COSTS AND PAYMENTS</u>
Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nello studio	Part 1 – Fixed costs and payments per patient involved in the study
Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:	Include, by way of example, the following items:
- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.). - Costo totale per paziente: ipotizzando 24 cicli: € 29.628+ IVA (se applicabile) - Fasi economiche intermedie: si veda l'Allegato Sub A e Appendice 1 (<i>paragrafo da inserire solo se non vi sono costi aggiuntivi di cui alla parte 2</i>). Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (ad es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti da LabConnect, oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un unico laboratorio centralizzato esterno, a carico del Promotore).	- Supply of the Trial Drug(s) and any other materials required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.). - Total Cost per Patient: Assuming 24 Cycles: € 29.628+ VAT (if applicable) - Interim financial phases: See Annex Sub A and Appendix 1 (<i>only include this paragraph if no extra costs are referred to in part 2</i>). All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service (for example, there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the trial, or the instrumental tests are routine for the patients in the trial and the lab tests will be carried out with diagnostic kits supplied by Lab-Connect or the lab tests will be done at a single centralised external laboratory, at Sponsor's expenses).
Parte 2 - Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario dell'Ente (o in difetto sulla base del nomenclatore tariffario della Regione dove è situato il Centro di sperimentazione) vigente al momento dell'erogazione delle rispettive prestazioni.	Part 2 – Additional costs for instrumental tests and lab tests to be carried out according to the Tariff of the Institution (or over cost based on the tariff nomenclator of the Region where the Trial Center is located) in force at the time of the provision of the respective services.
Si Veda Allegato Sub A e Appendice 1	See Annex Sub A and Appendix 1
Parte 3 - Indennità per i pazienti/accompagnatori coinvolti nello studio clinico: (se applicabile)	Part 3 – Payment Allowance for patients/careers involved in the clinical trial: (if applicable)
Si Veda Allegato Sub A e Appendice 1	See Annex Sub A and Appendix 1
LIQUIDAZIONE E FATTURE	LIQUIDATION AND INVOICES
Si Veda Allegato Sub A e Appendice 1	See Annex Sub A and Appendix 1

Allegato Sub A: Budget	Annex Sub A: Budget
1. DEFINIZIONI:	1. DEFINITIONS:
"Paziente valutabile" - Paziente dello Studio che è stato sottoposto a screening e arruolato in conformità con il protocollo, ha ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e ha aderito alle procedure richieste dal protocollo. Ciò include i pazienti dello studio che si ritirano a causa di un evento avverso o qualsiasi altro motivo che non sia di responsabilità dell'Ente e/o dello sperimentatore o dei pazienti dello studio che si ritirano a causa di morte, durante lo studio	"Evaluable Patient" – A Study patient who was screened and enrolled in accordance with the Protocol, received at least one dose of study medication and adhered with the procedures requested by the Protocol. This includes Study patients who are withdrawn by reason of adverse event or any other reason that is not the responsibility of Institution and/or Investigator or Study patients who withdraw due to death, during the Study.
"Fallimento allo screening" - Paziente dello studio sottoposto a screening che, seguendo i requisiti di screening del protocollo, non ha soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione ed è stato ritenuto non idoneo a partecipare allo studio sulla base dei risultati delle procedure e/o delle valutazioni richieste dal protocollo prima di ricevere la prima dose. del farmaco in studio.	"Screen failures" - Screen Failures are defined as screened Study patients who, following the Protocol screening requirements, did not fulfil inclusion and exclusion criteria and were deemed ineligible to participate in the Study based on the results from Protocol required procedures and/or assessments prior to receiving their first dose of Study drug.
2. Pagamenti per le visite	2. Payment Per Visit
(a) L'Ente comprende e accetta che i termini e gli importi menzionati nel presente Allegato Sub A e nelle sue Appendici coprono tutti i costi dovuti all'Ente, compresi eventuali costi che devono essere assegnati dall'Ente a qualsiasi altro dipartimento coinvolto o personale di ricerca per i costi e le spese sostenuti nello svolgimento dello Studio.	(a) Institution understand and agree that the terms and amounts mentioned in this Annex Sub A and its Appendix(ces) cover any and all fees to Institution, including any costs which are to be allocated by Institution to any other involved department or Research Staff for costs and expenses incurred in performance of the Study.
(b) Le violazioni gravi e interdittive del Protocollo non saranno pagabili ai sensi del presente Contratto o dei termini stabiliti nell'Allegato Sub A e nell'Appendice 1.	(b) Major, disqualifying Protocol violations will not be payable under this Agreement or through any terms set forth within Exhibit Sub A and Appendix 1.

TABLE 1: Visit Fees*		
Cycle	Visit number	Total Per Visit incl. OH (€)
Screening, Days -28 to 1	Visit 1	1.331
Cycle 1, Day 1	Visit 2	927
Cycle 1, Day 8	Visit 3	543
Cycle 1, Day 15	Visit 4	675
Cycle 1, Day 22	Visit 5	513
Cycle 2, Day 1	Visit 6	906
Cycle 3	Visit 7	1.817
Cycle 4, Day 1	Visit 8	585

Cycle 5, Day 1	Visit 9	585
Cycle 6	Visit 10	1.792
Cycle 7, Day 1	Visit 11	585
Cycle 8, Day 1	Visit 12	585
Cycle 9	Visit 13	1.771
Cycle 10, Day 1	Visit 14	565
Cycle 11, Day 1	Visit 15	565
Cycle 12	Visit 16	1.792
Cycle 13, Day 1	Visit 17	825
Cycle 14, Day 1	Visit 18	825
Cycle 15, Day 1	Visit 19	825
Cycle 16, Day 1	Visit 20	825
Cycle 17, Day 1	Visit 21	825
Cycle 18	Visit 22	1.792
Cycle 19, Day 1	Visit 23	804
Cycle 20, Day 1	Visit 24	804
Cycle 21, Day 1	Visit 25	804
Cycle 22, Day 1	Visit 26	804
Cycle 23, Day 1	Visit 27	804
Cycle 24	Visit 28	1.771
End of Treatment	Visit 29	718
Follow-up	Visit 30	1.360
Disease follow-up	Visit 31	305
Total Per Participant incl OH		29.628
*Detailed budget grid in Appendix 1/ *Budget dettagliato all'Appendice 1		

(c) Visite/Procedure Addizionali/

(c) Additional Visits/procedures

TABLE 2		
Applicable to Participants in all cohorts	Considerations *	Fee per unit incl OH
Screen Failures	a maximum of one (1) Screen Failure per three (3) randomized participants. First SF payment can be made before any randomization	Up to Flat fee € 788

Rescreening	A maximum of one (1) rescreen per Study participant if required, and upon Fortrea/Sponsor's approval.	Up to Flat fee € 788
Unscheduled Visits (UCV)	a maximum of one (1) unscheduled visit per Study participant.	Fixed fee per USV € 651
*In case the number of events of the above mentioned items are exceeded, no additional payments will be made without prior written approval from Fortrea and Sponsor. Contract amendments related to changes in the „Considerations” above are not required. // *Nel caso in cui il numero di eventi sopra menzionato venga superato, non verranno effettuati pagamenti aggiuntivi senza la previa approvazione scritta di Fortrea e dello Sponsor. Non sono necessarie modifiche contrattuali relative a modifiche delle “Considerazioni” di cui sopra		

3. Procedure condizionali/Fatturabili**3. Conditional/Invoiceable items****Tabella 3 Procedure condizionali e/o Fatturabili****Table 3: Conditional and/or Invoiceable Procedures**

Conditional (Invoiced) Items	Estimated qty per participant *	Unit cost with O/H	Estimated cost per Participant
Re-consent (due to protocol amendment)	all will be reimbursed	39	39
SAE, per event	all will be reimbursed	68	68
Pregnancy test, serum	1	26	26
Pregnancy test, urine	7	18	126
FSH	1	41	41
Semen collection	3	84	252
Computed tomography, abdomen and pelvis; without contrast material in 1 or both body regions, followed by contrast material(s) and further sections in 1 or both body regions; For Interpretation and Report use code R4178.	2	1.113	2.226
TURBT	1	532	532
Cystoscopy with Biopsy: Includes; Bladder mapping/marker lesion	1	728	728
Hematology (Local)	When deemed necessary	26	26
Blood Chemistry (Local)	When deemed necessary	49	49
Urinalysis (Local)	When deemed necessary	10	10
PK sampling (Central)	When deemed necessary	25	25
Urine and plasma PD sampling (Central)	When deemed necessary	26	26

Urine ctDNA sample for genomic testing (Central)	When deemed necessary	14	14
Lab handling and processing for shipment to central laboratory	When deemed necessary	16	16
Patient reimbursement (Travel)	20	31	620
Patient reimbursement (Meals)	20	26	520
*Tutti gli importi sopra indicati sono in Euro// * All amounts above are in Euro			
* Qualora un paziente dello studio superi la quantità stimata, le procedure aggiuntive saranno rimborsate previa approvazione di Fortrea senza che sia necessaria una modifica del contratto //			
* Should a Study participant exceed the estimated quantity, additional procedures will be reimbursed upon approval from Fortrea without a contract amendment be required			
Le procedure di cui sopra possono essere pagabili solo in conformità al Protocollo quando:		These procedures above may be payable only in accordance with the Protocol when:	
(a) Valutazioni pianificate che non sono state incluse nella tariffa per paziente in studio per visita		(a) Planned assessments that have not been included in the per Study patient per Visit fee	
(b) La ripetizione del test viene eseguita in linea con i requisiti del protocollo, clinicamente indicato e che non rientra nel programma delle visite del paziente in studio		(b) Re-testing is performed in line with protocol requirements, clinically indicated and that falls outside of the Study patient Visit schedule	
4. Costi Aggiuntivi Studio Specifici		4. Additional Study Specific Fees	
(a) Rimborso Spese Pazienti		(a) Study patient Travel	
Tutti i Rimborsi per le spese di viaggio dei pazienti dello Studio saranno rimborsati Direttamente da Fortrea, che corrisponderà al Beneficiario i costi ragionevolmente sostenuti dai pazienti dello Studio per gli spostamenti determinati dallo Studio, fino a un massimo di € 31 per viaggio di andata e ritorno per Visita dello Studio come previsto dal Protocollo dietro ricevimento di fattura		All Study patient Travel Reimbursements will be reimbursed directly by Fortrea, who will reimburse the Payee, for reasonably incurred costs for Study patient travel, up to a maximum of € 31 per round trip per Study Visit as required in the Protocol upon receipt of invoice.	
(b) RIMBORSO DEL SOGGETTO		(b) SUBJECT REIMBURSEMENT	
Fortrea rimborserà i pasti dei pazienti sostenuti durante le visite fino a un massimo di € 26 dietro ricevimento di fattura. Tutti i pagamenti sono soggetti a verifica del monitor.		Fortrea will provide reimbursement for patient meals incurred during visits up to a maximum of € 26 upon receipt of invoice. All payments are subject to monitor verification	
(c) Costi dell'Ente		(c) Institution Fees	
I costi dell'Ente comprendono i costi sostenuti dall'Ente per svolgere le attività necessarie per l'avvio, il mantenimento e la chiusura del sito.		Institution Fees include costs incurred by the Institution to conduct activities necessary for initiation, maintenance and closure of the site.	
Il pagamento delle Commissioni dell'Ente dovrà essere effettuato al completamento di tali attività e in conformità con i termini indicati di seguito.		Payment for Institution Fees shall be made upon completion of such activities and in accordance with terms set forth below.	
Tabella 4 Costi dell'Ente		Table 4. Institution Fees	

Institution Fees		Detail	Per Occurrence [€]	Total per Site [€]
Study start up fee	-	Pagamento una tantum/one off payment	1.500	1.500
TOTAL MAXIMUM PER SITE				1.500
5. Overhead, IVA e altre imposte, costi e importi fissi		5. Overheads, VAT and other taxes, costs & fixed amounts		
Tutti gli importi concordati sono NETTI e l'imposta sul valore aggiunto (IVA) o equivalente è esclusa. L'IVA o altre imposte sulle vendite, se applicabili, dovranno essere indicate separatamente su una fattura valida. Se l'Ente fattura a un'entità transfrontaliera, l'IVA non è applicabile. Il pagamento non sarà soggetto a ritenuta d'acconto. Nei limiti della normativa applicabile, è responsabilità del beneficiario dichiarare tale reddito e Fortrea non è responsabile per eventuali imposte dovute.		All agreed upon amounts are NET and Value Added Tax (VAT) or equivalent is excluded. VAT or other sales taxes, if applicable, shall be shown separately on valid invoice. If Institution is billing a cross-border entity, VAT is not applicable. The payment will not be subject to withholding tax. In the limit of applicable regulation, it is the responsibility of the Payee to declare this income and Fortrea is not liable for any taxes due.		
Tutte le altre tasse, costi e importi fissi sono inclusi nei pagamenti dettagliati nell'Allegato Sub A e Appendice 1. L'ente è il beneficiario ed è responsabile del pagamento di tutte le tasse e prelievi alle autorità competenti. Fortrea non sarà responsabile di inadempienza.		All other taxes, costs and fixed amounts are included in the payments detailed within Exhibit Sub A and Appendix 1. Institution is responsible for the payment of all taxes and levies to the relevant authorities. Fortrea will not be responsible for that failure.		
Tutte le tariffe indicate nel presente Allegato Sub A sono comprensive di overhead, ove applicabile.		All fees in this Exhibit Sub A are inclusive of any overheads incurred by Institution where applicable.		
6. Termini di pagamento		6. Payment Terms		
(a) In considerazione della prestazione dell'Ente ai sensi del presente Accordo, Fortrea, al ricevimento dei fondi dallo Sponsor, si impegna a pagare gli importi indicati nella sezione "Pagamento per visita" di cui sopra, ad eccezione delle visite non programmate, mensilmente per i servizi resi in del mese precedente in conformità alle disposizioni finanziarie previste dal presente Contratto sulla base dei dati inseriti nella eCRF. Verranno pagati solo i servizi inseriti opportunamente nella eCRF.		(a) In consideration of the performance of Institution under this Agreement, Fortrea, upon receipt of funds from Sponsor, agrees to pay the remuneration indicated in "Payment Per Visit" section above with the exception of the Unscheduled visits, monthly for services rendered in the previous month in accordance with the financial provisions as set forth within this Agreement based on data entered in the eCRF. Only services inserted appropriately in the eCRF will be paid.		
Fortrea invierà una fattura proforma all'Ente. L'Ente avrà 30 giorni dal ricevimento della fattura proforma per presentare una fattura valida. La fattura valida deve corrispondere all'importo indicato sulla proforma; ciascuna fattura dovrà essere emessa in relazione ad un'unica fattura proforma.		Fortrea will send a proforma invoice to the Institution. Institution will have 30 days from the receipt of the proforma invoice to submit a valid invoice. The valid invoice must match the amount on the proforma; each invoice should be issued in relation to one single proforma invoice.		

La remunerazione per gli importi della Tabella 1 "Pagamento per visita" sarà pagata al novanta per cento (90%) dell'importo totale dovuto. Il restante dieci per cento (10%) dell'importo dovuto verrà trattenuto da Fortrea fino alla risoluzione di tutte le domande dopo la visita di chiusura del centro. La remunerazione sarà adeguata per tenere conto dei pazienti dello studio che si ritirano dallo studio per motivi inclusi, ma non limitati a, eventi avversi o mancato completamento dello studio per motivi inclusi, ma non limitati a, frequenza clinica insufficiente, ritiro volontario, revoca del consenso o altre violazioni del Protocollo.	Remuneration for items in "Payment Per Visit" Table 1 will be paid at ninety percent (90%) of the total amount due. The remaining ten percent (10%) of the amount due will be retained by Fortrea until all queries resolved after the site close out visit. Remuneration shall be adjusted to account for Study patients who withdraw from the Study for reasons including, but not limited to, adverse event(s) or non-completion of the Study for reasons including, but not limited to, insufficient clinic attendance, voluntary withdrawal, withdrawal of consent or other Protocol violations.
(b) I pagamenti nelle Sezioni "Costi condizionali/fatturabili", "Tariffe aggiuntive specifiche per lo studio" e Visite non programmate dovranno essere effettuati previa ricezione di una fattura valida e dettagliata e di tutta la documentazione di supporto aggiuntiva richiesta. L'ente avrà trenta (30) giorni lavorativi dalla data della procedura/elemento condizionale/fatturabile eseguita per presentare le relative fatture e la documentazione di supporto richiesta, a seconda dei casi, a Fortrea. Tutti i pagamenti per procedure/articoli condizionali sono soggetti alla verifica Fortrea prima del completamento del pagamento. Nessun costo aggiuntivo per procedure/articoli condizionali sarà pagato senza previa approvazione scritta da parte di Fortrea. I pagamenti tempestivi da parte di Fortrea sono soggetti alla presentazione tempestiva delle fatture da parte dell'Ente.	(b) Payments in Sections "Conditional/Invoiceable items", "Additional Study Specific Fees" and Unscheduled visits shall be made with receipt of valid, itemized invoice and any additional required supporting documentation. Institution shall have thirty (30) business days from the date of conditional/invoiceable procedure/item performed to submit related invoices and required supporting documentation, as applicable, to Fortrea. All payments for conditional procedures/items are subject to Fortrea verification before payment completion. No additional cost for conditional procedures/items shall be paid without prior written approval from Fortrea. Timely payments by Fortrea are subject to timely submission of invoices by Institution.
Fortrea, al ricevimento dei fondi dallo Sponsor, pagherà la remunerazione sopra specificata all'Ente tramite bonifico bancario sul conto bancario elencato di seguito entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento di una fattura corretta e non contestata.	Fortrea, upon receipt of funds from Sponsor, shall pay the remuneration specified above to Institution by bank transfer to the bank account listed below within forty-five (45) days of receipt of a correct, undisputed invoice.
7. Pagamento Finale	7. Final Payment
a) Il pagamento finale verrà effettuato da Fortrea una volta che l'Ente abbia:	(a) Final payment will be made by Fortrea when Institution has:
(i) completato lo studio;	(i) completed the Study;
(ii) reso conto in modo accurato di tutto il Farmaco in studio non utilizzato, materiali di Studio, delle forniture relative allo Studio, delle relative Apparecchiature;	(ii) accurately accounted for all unused Study drug, Study materials, Study supplies, and Equipment;

(iii) completato CRF, eCRF e/o moduli di risoluzione dei dati ("DRF") per ciascun paziente dello Studio;	(iii) completed CRF, eCRF and/or data resolution forms ("DRF") for each patient in the Study
(iv) inviato a Fortrea e Fortrea ha esaminato e approvato tutti i documenti di studio applicabili in sospeso come richiesto da Fortrea; e	(iv) sent to Fortrea and Fortrea has reviewed and approved any outstanding applicable study documents as required by Fortrea; and
(v) risposto in modo soddisfacente a tutte le domande di Fortrea sullo Studio.	(v) satisfactorily answered all of Fortrea's inquiries regarding the Study.
(vi) Fortrea ha confermato che tutte le condizioni applicabili sono soddisfatte in conformità all'Accordo	(vi) Fortrea has confirmed all applicable conditions are satisfied in accordance to the Agreement
b) L'ente dovrà presentare tutte le fatture a Fortrea tempestivamente e in ogni caso non oltre sessanta (60) giorni dalla visita di chiusura. Il beneficiario avrà trenta (30) giorni dalla data di emissione del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze di pagamento. Fortrea si riserva il diritto di non pagare una fattura presentata dopo tale periodo e/o nel caso in cui non venga fornita la documentazione giustificativa richiesta.	(b) Institution shall submit all invoices to Fortrea promptly and in no event later than sixty (60) days after the close-out visit. Payee will have thirty (30) days from the date of issue of final payment to dispute any payment discrepancies. Fortrea reserves the right not to pay an invoice which is submitted after this period and/or in case required supporting documentation is not provided.
(c) Se il Beneficiario ha ricevuto pagamenti per un totale superiore alla remunerazione effettiva da calcolare in conformità con il presente Allegato Sub A fino al momento della conclusione o della riconciliazione dello Studio, l'Ente dovrà prontamente rimborsare tale pagamento in eccesso a Fortrea entro quarantacinque (45) giorni dalla data effettiva di risoluzione del presente Contratto/riconciliazione.	(c) If Payee has received payments totalling more than the actual remuneration to be calculated in accordance with this Exhibit Sub A up to the point of termination or reconciliation of the Study, Institution shall promptly reimburse such overpayment to Fortrea within forty-five (45) days of effective date of termination of this Agreement/reconciliation.
(d) L'ente certifica che i beneficiari designati sono i beneficiari legittimi del presente Accordo. Le Parti convengono che i pagamenti ai sensi del presente Contratto dovranno essere effettuati tramite bonifico bancario in conformità con le informazioni sul bonifico bancario del Beneficiario dettagliate di seguito. In caso di modifiche alle coordinate bancarie del Beneficiario, il Beneficiario dovrà informare Fortrea per iscritto. Per qualsiasi modifica delle coordinate bancarie o dei dati del beneficiario, sarà necessaria una modifica.	(d) Institution certify that the designated payees are the proper payees for this Agreement. The Parties agree that payments under this Agreement shall be made by bank transfer in accordance with Payee bank transfer information detailed below. In case of changes in the Payee's bank details, Payee must inform Fortrea in writing. For any change in bank details or Payee details, an amendment will be required.
8. Dati bancari relativi al beneficiario:	8. Banking details for Payee
Nome dell'intestatario del conto //Name of account holder:	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI

Indirizzo dell'intestatario del conto //Address of the Bank account holder	Via Elio Chianesi 53 00144 Roma
Nome della banca //Bank name:	UNICREDIT- BANCA DI ROMA
Codice conto/Codice IBAN //Account code/IBAN Code:	IT58J0200805316000400000886
Codice Swift/ABA Routing/CLABE //SWIFT/ABA Routing/CLABE/BSB/IFSC	UNCRITM1B42
Nome e indirizzo e-mail del contatto finanziario presso l'Ente a cui inviare le conferme di pagamento a: Valeria Rubino Mail: valeria.rubino@ifo.it Anna D'Ambrosio Mail: anna.dambrosio@ifo.it	Name and email address of financial contact at Institution to send payment confirmations to: Valeria Rubino Mail: valeria.rubino@ifo.it Anna D'Ambrosio Mail: anna.dambrosio@ifo.it
Le fatture verranno intestate e pagate da: Fortrea Inc. 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA CF e PIVA 22-3265977	Invoices will be billed to and paid by: Fortrea Inc. 8. Moore Drive, Durham, NC 27709, USA, Tax code 22-3265977
Istruzioni per i pagamenti	Instructions for Processing of Payments
L'Ente riceverà fatture proforma in conformità con i termini di pagamento. Le fatture inviate in risposta alla fattura proforma di Fortrea devono essere inviate via email in risposta all'email originale ricevuta (da iGPSCommunication@Fortrea.com o dalla CRA assegnata allo Studio). Questo indirizzo e-mail iGPS accetta solo e-mail in risposta all'e-mail originale.	Institution will receive proforma invoices in accordance to the payment term. Invoices sent in response to Fortrea's proforma invoice must be emailed in reply to the original email received (from either iGPSCommunication@Fortrea.com or CRA assigned to the Study). This iGPS email address only accepts emails in reply to the original email.
Se per qualsiasi motivo l'e-mail dell'Ente viene rifiutata o l'Ente sta emettendo una fattura non correlata a una proforma, l'Ente dovrà utilizzare iGPSInvoiceProcessing@Fortrea.com e copiare la CRA assegnata.	If for any reason Institution email is rejected or Institution is initiating an invoice not related to a proforma, Institution shall use iGPSInvoiceProcessing@Fortrea.com and copy the assigned CRA.
Si tenga presente che il reparto contabilità fornitori di Fortrea elabora tutti i pagamenti elettronicamente anziché assegni/assegni cartacei. Tali pagamenti elettronici verranno inviati direttamente alle informazioni sul conto bancario del Beneficiario sopra fornite.	Please note that the Accounts Payable Department at Fortrea processes all payments electronically instead of paper cheques/checks. Such electronic payments will be sent directly to the Payee's bank account information provided above.

42

Screen Failures:	Max. Qty	Maximum cost
Screen Failure Visit	3:1 Ratio	788
Re-screening	1 per patient	788

Additional / conditional visits	Unit cost Up to with O/H
Unscheduled Visits	651

ALLEGATO B – GLOSSARIO RELATIVO ALLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI (terminologia riferita al GDPR – Reg. UE n. 2016/679 – ed alle norme attuative italiane)	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)
• 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	• 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 sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organisation, 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. four 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

dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri (art.4 n. 7 GDPR); • 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;	personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law, the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or Member State law (art. four 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 authorised 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 organisational structure, under art. two <i>quaternities</i> " 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 an explicit 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, unauthorised disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed; • Medical Data - personal data about the physical or mental health of an individual, including the provision of medical services, which may reveal information about their 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
--	--

• 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 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.	that individual and which results, in particular, 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 - 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;
---	---

DA ALLEGARE OBBLIGATORIAMENTE alla documentazione da presentare al CE

SCHEDA RIEPILOGATIVA PROPOSTA STUDIO CLINICO

TITOLO della ricerca	A Phase 2 Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of TYRA-300 in Participants with FGFR3 Altered Low Grade, Intermediate Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (SURF302)		
Codice/Acronimo	TYR 300-202		
n. EudraCT/NCT/RSO	2025-521277-14-00		
Responsabile (PI):	Giuseppe Simone	tel. 0652665005	
Unità (UO)/Servizio	Urologia	Responsabile dell'Unità/Servizio	Giuseppe Simone
PROMOTORE/Sponsor	Tyra Biosciences, Inc		
CRO	Fortrea		

SCHEDA INFORMATIVA:

TIPO di ricerca:

X profit ☐ no-profit *se pertinente:* ☐ Supporter.: ☐ Bando RF
☐ Monocentrica X Multicentrica (☐ Nazionale ☐ Internazionale UE ☐ Internazionale extra UE)
n. centri TOT: n. centri ITALIANI:
Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma
Coordinatore italiano Dr. Giuseppe Simone

Durata prevista (arruolamento): 12 MESI

Durata prevista (TOT): 5 ANNI

TIPO Studio

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

DISEGNO Studio

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

FINALITA':

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

☐ fattori/aspetti biologici

X esame/test/proced. (a fini X diagnostici X prognostici X screening)

X raccolta/elab.dat X qualità di vita ☐ registro/DB ☐ Altro:

Studio sul/oggetto:

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

NOTE: _____

PATOLOGIA: __ VESCICA

☐ Malattia rara/soggetti vulnerabili (se SI specificare)

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	GIUSEPPE SIMONE	URO	M	ROCCO SIMONE FLAMMIA	URO	
M	FLAVIA PROIETTI	URO				

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	FULVIA PIMPINELLI	VIROLOGIA	M	ANDREA RUSSO	ANAT. PAT	
M	FABIO MARAMO	CARDIO	M	ANTONELLO VIDIRI	RADIOL.	
M	IOLE CORDONE	PAT. CLIN.	M	GIOVANNI BLANDINO	RIC. TRANSLAZI ONALE	

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	GIULIA ATZU	URO	I			
T	FABRIZIO LEONE	RIC. TRANSLAZI ONALE				

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

I/T/F	COORDINATORE	UO/Servizio		COORDINATORE	UO/Servizio	NOTE

Note

Farmacisti

Nome e cognome	Nome e cognome	NOTE
CARMEN CARUSO		
MATILDE PASQUANTONIO		

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

Responsabile	NOTE

Note

Biostatistico/Study coordinator/Data Manger:

DM/ S	Nome e cognome	DM/ S	Nome e cognome	NOTE
S	MADDALENA IORI			URO

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 ☐ NO	X tessuto (fresco, congelato, FFPE, ecc.)	X Biobanca ☐ NO
---	--	---	---

Note

SCHEDA FINANZIARIA

N. Pazienti/casi previsti:

Totali	90	INTERNI	4	Note:
--------	----	---------	---	-------

COMPENSO previsto:

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

Ripartizione del compenso: X 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
- X contabilità secondo CRF, consulenze al monitoraggio e all'ispezione
- X allestimento medicinale chemioterapico nella zona centralizzata
- ☐ altro _____

Servizio/Unità (Farmacia,UO,..)

- X Farmacia ☐
- X Farmacia ☐
- 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 _____ GIUSEPPE SIMONE _____ Data _10/11/2025_

Firma del Responsabile della UO/servizio _____ GIUSEPPE SIMONE _____ Data _10/11/2025_