

DELIBERAZIONE N. 2 DEL 09/01/2023	
OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALLO SVOLGIMENTO PRESSO LA U.O.C. ONCOLOGIA MEDICA 2 DELL'ISTITUTO REGINA ELENA DELLO STUDIO DAL TITOLO "SPERIMENTAZIONE DI FASE 2 SU MRTX849 IN COMBINAZIONE CON PEMBROLIZUMAB IN PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO AVANZATO CON MUTAZIONE KRAS G12C" E APPROVAZIONE ACCORDO CON MIRATI THERAPEUTICS, Inc. Protocollo n. 849-007 EudraCT n. 2020-003101-58 RESPONSABILE: Dr. Federico Cappuzzo R.S. 1673/22	
Esercizi/o 2022 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 Ottavio Latini Responsabile del Procedimento Federica Struglia L'Estensore Federica Struglia Proposta n° DL-958-2022
PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO Positivo Data 09/01/2023 IL DIRETTORE SANITARIO Ermete Gallo	PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Positivo Data 09/01/2023 IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Laura Figorilli
Parere del Direttore Scientifico IRE Gennaro Ciliberto data 29/11/2022 Positivo Parere del Direttore Scientifico ISG Aldo Morrone data 30/11/2022 Positivo	
La presente deliberazione si compone di n° 9 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale:	

Allegato 1 contratto Studio Prot. 849-007 pg. 41

Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca

- Visto il Decreto Legislativo del 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni e integrazioni;
- Visto il Decreto Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288;
- Vista la Legge Regionale del 23 gennaio 2006, n. 2;
- Visto l'Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 ed approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con delibera n. 1254 del 2 dicembre 2020, n. 46 del 21 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute ed Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021.
- Visto il Decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00200 del 29 ottobre 2021 avente ad oggetto: Nomina del Direttore Generale dell'IRCCS IFO - Istituti Fisioterapici Ospitalieri;
- Vista la Deliberazione n.1123 del 2 novembre 2021 di insediamento ed assunzione in carica del Direttore Generale degli Istituti Fisioterapici di Roma Dott.ssa Marina Cerimele;
- Viste le Deliberazioni n. 212 del 16 marzo 2022 e n. 154 del 28 febbraio 2022 con le quali sono stati nominati rispettivamente la Dott.ssa Laura Figorilli quale Direttore Amministrativo ed il Dott. Ermete Gallo quale Direttore Sanitario degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri;
- 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 del Ministero della Salute del 12 maggio 2006 recante "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- 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);
- Visto il Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 "Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici";

- Vista la Delibera della Regione Lazio n. 146 del 12 giugno 2013 ad oggetto: “Riorganizzazione dei Comitati Etici della Regione Lazio” e succ. mod.;
- Vista la Deliberazione del Direttore Generale degli IFO n. 591 del 15 luglio 2013 che, in esecuzione alla Delibera della Regione Lazio, nomina il nuovo Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio Sezione IFO - Fondazione Bietti, rinnovato con ulteriore provvedimento n.775 del 12 agosto 2016 ed integrato con delibera n.253 del 27 marzo 2019 e delibera n.86 del 20 gennaio 2020 secondo quanto previsto dalla Determinazione della Regione Lazio n. G17833 del 17 dicembre 2019 ed integrato con delibera n. 310 del 12 marzo 2021 e n.692 del 18 giugno 2021;
- Vista la Deliberazione n. 291 del 23 aprile 2018 avente ad oggetto: “Approvazione ed adozione del nuovo Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche di fase 2, 3 e 4, e degli studi osservazionali degli I.F.O.”, integrata con successivo Provvedimento n. 470 del 29 maggio 2019;
- Vista la Delibera n. 869 del 4 ottobre 2019 ad oggetto: “Approvazione ed adozione delle linee guida per la stesura della documentazione relativa alle sperimentazioni cliniche da sottomettere al Comitato Etico.” integrata nella parte relativa agli allegati con Delibera n. 1035 del 28 novembre 2019;
- Vista la Deliberazione n. 1193 del 30 novembre 2021 avente ad oggetto: “Presenza d’atto delle deleghe conferite ai Direttori Scientifici IRE e ISG per la firma dei contratti relativi alle sperimentazioni cliniche ed agli studi osservazionali, da sottoscrivere nel corso delle riunioni del Comitato Etico”;
- Premesso che in data 8 Marzo 2022, è pervenuta agli IFO la richiesta di parere al Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio – Sezione IFO- Fondazione Bietti da parte di PRA Health Sciences s.r.l., in nome e per conto di Mirati Therapeutics, Inc. Promotore dello Studio, per lo svolgimento dello Studio dal titolo: “Sperimentazione di fase 2 su MRTX849 in combinazione con pembrolizumab in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione KRAS G12C ” Prot. 849-007;
- che tale Studio Prot. 849-007, annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n. 1673/22, si svolgerà presso la U.O.C. Oncologia Medica 2 dell’Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, sotto la responsabilità del Dr. Federico Cappuzzo;
- Preso atto che si tratta di uno Studio di fase II, multicentrico, in aperto, volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di MRTX849 in monoterapia e in combinazione con pembrolizumab in coorti di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato con mutazione KRAS G12C e qualsiasi punteggio percentuale tumorale (TPS) del ligando 1 della morte cellulare programmata (PD-L1) e che sono candidati al trattamento di prima linea;

- Tenuto conto** che il Promotore dello Studio ha versato agli IFO la quota di € 2.000,00 (euro duemila/00) IVA esente, al fine di ottenere la valutazione dello Studio da parte del Comitato Etico, come da bolletta n. 1675 del 28/02/2022 a fronte della quale è stata emessa fattura n. 88 del 08/04/2022;
- Considerato** che il Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio – Sezione IFO-Fondazione Bietti nella seduta del 22 Marzo 2022, ha espresso parere favorevole allo Studio, condizionato ad alcune modifiche;
- che le modifiche/integrazioni sono state trasmesse dal Promotore in data 6 Settembre 2022;
- Considerato** che il Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio – Sezione IFO-Fondazione Bietti nella seduta del 20 Settembre 2022, ha espresso parere favorevole allo Studio, che rientra tra i fini istituzionali di ricerca dell'Istituto, sulla base della documentazione prevista dalla normativa vigente e agli atti presso la Segreteria del Comitato Etico;
- Vista** la proposta di accordo negoziata tra gli IFO e il Promotore e finalizzata in data 25 Agosto 2022;
- Tenuto conto** che il Dr. Federico Cappuzzo, Dirigente medico della U.O.C di Oncologia Medica 2 dell'IRE, in qualità di Principal Investigator, comunicherà alla Direzione Scientifica IRE la composizione dell'Unità Operativa che parteciperà allo Studio;
- che presso la U.O.C. Oncologia Medica 2 dell'IRE è prevista l'inclusione di circa 2 soggetti, con il limite del numero massimo di 220 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore;
- Tenuto presente** 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 (MRTX849 in combinazione con Pembrolizumab) e a fornire gratuitamente, 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 nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione;
- Considerato** che il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 8.181,00 (Euro ottomilacentottantuno/00) per paziente per il braccio in combinazione con Pembrolizumab e € 7,593.00 (Euro settemilacinquecentono-

vantatre/00) per il braccio, come meglio dettagliato nel Budget allegato al contratto (Allegato "A" parte 1);

che ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.;

Tenuto presente che il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa assicurativa (n. SYB20986429A, con la Compagnia Company 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);

Preso atto che in data 21 novembre 2022 l'Ufficio Privacy IFO ha comunicato l'esito della revisione effettuata dal DPO che non ha rilevato criticità relativamente alla privacy nel contratto per lo svolgimento dello Studio Prot. 849-007;

Ritenuto di accogliere il parere favorevole espresso dal Comitato Etico Centrale degli IRCCS Lazio- Sezione IFO-Fondazione Bietti e per l'effetto di autorizzare l'esecuzione presso la U.O.C. di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena dello Studio dal titolo: "Sperimentazione di fase 2 su MRTX849 in combinazione con pembrolizumab in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione KRAS G12C " Prot. 849-007, annotata sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n. 1673/22;

di prendere atto dell'accordo con Mirati Therapeutics, Inc, Promotore dello Studio, per lo svolgimento della Sperimentazione Prot. n. 849-007, nello schema allegato alla presente che ne costituisce parte integrante e sostanziale;

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

Propone

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

di prendere atto dell'accordo con Mirati Therapeutics, Inc., Promotore dello Studio, per lo svolgimento della: "Sperimentazione di fase 2 su MRTX849 in combinazione con pembrolizumab in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione KRAS G12C" Prot. n. 849-007, annotata sul Registro delle Sperimentazioni del C.E. con il n. 1673/22, da svolgersi presso

la U.O.C. Oncologia Medica 2 dell'IRE, sotto la responsabilità del Dr. Federico Cappuzzo;

di prendere atto che il Dr. Federico Cappuzzo, Dirigente medico della U.O.C di Oncologia Medica 2 dell'IRE, in qualità di Principal Investigator, comunicherà alla Direzione Scientifica IRE la composizione dell'Unità Operativa che parteciperà allo Studio;

di prendere atto che presso la U.O.C. Oncologia Medica 2 dell'IRE è prevista l'inclusione di circa 2 soggetti, con il limite del numero massimo di 220 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore;

di accettare dal Promotore la fornitura gratuita per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della stessa, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (MRTX849 in combinazione con Pembrolizumab) e la fornitura gratuita degli 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, ogniqualvolta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione, nonché la fornitura di ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione;

di accettare che il Promotore corrisponda all'Ente un compenso ad 8.181,00 (Euro ottomilacentottantuno/00) per paziente per il braccio in combinazione con Pembrolizumab e € 7.593,00 (Euro settemilacinquecentonovantatre/00), come meglio dettagliato nel Budget allegato al contratto (Allegato "A" parte 1);

di prendere atto che il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB20986429A, con la Compagnia Company 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 in data 21 novembre 2022 l'Ufficio Privacy IFO ha comunicato l'esito della revisione effettuata dal DPO che non ha rilevato criticità relativamente alla privacy nel contratto per lo svolgimento dello Studio Prot. 849-007;

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

Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca

Ottavio Latini

Il Direttore Generale

- Visto il Decreto Legislativo 30.12.1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;
- Vista la Legge Regionale 23.01.2006, n. 2;
- Visto l'Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19.02.2019 e approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2.07.2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02.12.2020, n. 46 del 21/01/2021 e n. 380 del 25.03.2021, approvate dalla Direzione Salute ed Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30.03.2021;
- In virtù dei poteri conferitigli con Decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00200 del 29.10.2021.
- 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. ONCOLOGIA MEDICA 2 DELL'ISTITUTO REGINA ELENA DELLO STUDIO DAL TITOLO "SPERIMENTAZIONE DI FASE 2 SU MRTX849 IN COMBINAZIONE CON PEMBROLIZUMAB IN PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO AVANZATO CON MUTAZIONE KRAS G12C" E APPROVAZIONE ACCORDO CON MIRATI THERAPEUTICS, Inc. Protocollo n. 849-007 EudraCT n. 2020-003101-58*

RESPONSABILE: Dr. Federico Cappuzzo R.S. 1673/22" e di renderla disposta.

Il Direttore Generale

Dr.ssa Marina Cerimele

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

Allegato 1

L'imposta di bollo assolta in modo virtuale ai sensi dell'art. 15 del D.P.R. n. 642/1972, come da autorizzazione n. 71974/2020 da parte dell'Agenzia delle Entrate - Direzione Provinciale I di Milano (Ufficio Territoriale di Milano 5).	Duty Stamps virtually paid pursuant to art.15 of Pres. Dec. No. 642/72 with authorization no. 71974/2020 by the Italian Tax Authority (Milan Provincial Directorate I - Milan Territorial Office no 5).
CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI "Sperimentazione di fase 2 su MRTX849 in combinazione con pembrolizumab in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione KRASG12C "	AGREEMENT FOR THE DRUGS "A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation "
TRA	BETWEEN
Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, (, ,Codice Fiscale 02153140583 e Partita IVA n. 01033011006, con sede in Roma, Via Elio Chianesi 53, persona del Direttore Generale, Dott.ssa Marina Cerimele, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Prof. Gennaro Ciliberto, giusta delega del 12.11.2021 (d'ora innanzi denominato "Ente")	Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Fiscal Code 02153140583 and VAT number 01033011006 with a place of business in Rome, Via Elio Chianesi 53, represented by the Acting General Manager, Dr. Marina Cerimele, who has provided the Scientific Director of the Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Prof. Gennaro Ciliberto, with appropriate powers to sign this deed, with delegation of 12 NOV 2021 (hereinafter referred to as the "Institution")
E	AND
Mirati Therapeutics, Inc., con sede legale in 3545 CRAY COURT, SAN DIEGO, CA 92121 (d'ora innanzi denominato/a "Promotore")	Mirati Therapeutics, Inc., with registered office in 3545 CRAY COURT, SAN DIEGO, CA 92121 (hereinafter referred to as the "Sponsor")
Pharmaceutical Research Associates, Italy S.r.l., con sede legale in Via Borgogna, 8, 20122 Milano (Italia), C.F. e P.IVA n. 03977990963, in persona del Legale Rappresentante, Dr. Gabriella Laurora, (d'ora innanzi denominato/a "CRO"), che agisce in nome proprio e in nome di Mirati Therapeutics, Inc. (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea procura conferita in data 01/09/2020	Pharmaceutical Research Associates Italy, S.r.l., with registered office in Via Borgogna, 8, 20122 Milan (Italy) Tax Code and VAT No. 03977990963, in the person of its Legal Representative, Dr. Gabriella Laurora (hereinafter referred to as the "CRO"), acting in its own name and on behalf of Mirati Therapeutics, Inc. (hereinafter referred to as the "Sponsor"), by virtue of relevant power of attorney conferred on 01 /09/2020
di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"	hereinafter individually referred to as "the "Party" and jointly referred to as /the "Parties" "
Premesso che:	Whereas:
- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: " Sperimentazione di fase 2 su MRTX849 in combinazione con pembrolizumab in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato con mutazione KRAS G12C" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo 849-007 versione n. 4.0 del 29 Luglio 2021 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2020-	- the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation " (hereinafter the "Trial"), concerning Protocol 849-007 version no. 4.0 of 29 July 2021 as amended, duly approved subsequent amendments (hereinafter (the "Protocol"), EudraCT code no. 2020-003101-58 at - the Institution, under the

Allegato 1

003101-58 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Prof Federico Cappuzzo, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso la U.O.C. Oncologia Medica 2 (di seguito "Centro di sperimentazione");	responsibility of Prof. Federico Cappuzzo, as the Scientific Supervisor for the trial specified in this Agreement (hereinafter the "Principal Investigator"), at the Oncologia Medica 2 [Medical Oncology 2 Unit] (hereinafter the "Trial Site");
- il Promotore/CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la VP, Vanessa Tassell. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;	- the Sponsor/CRO appoints as its scientific advisor, for its own scope of competence, VP, Vanessa Tassell. The Sponsor may change the scientific advisor, for its own scope of competence, via written notice to the Institution;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;	- the Trial Site has the technical and scientific skills required for the Trial and is a facility suitable for conducting the trial in compliance with applicable legislation;
- lo Sperimentatore principale e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore principale (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l'assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;	- the Principal Investigator and collaborators who carry out any part of the Trial under the supervision of the Principal Investigator (hereinafter the "Co-investigators") are qualified to conduct the Trial in accordance with applicable law, have knowledge of the Protocol and standards of good clinical practice and meet the necessary legal and regulatory requirements, including the absence of any conflict of interest with the Sponsor, in compliance with applicable legislation;
- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;	- unless otherwise agreed to in writing, subsequently or eventually, by the Parties, the Institution shall conduct the Trial exclusively at its own facilities;
- il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;	- the Sponsor/CRO has submitted to AIFA [Italian Medicines Agency], (hereinafter the "Competent Authority"), pursuant to Legislative Decree No 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), transposed by Law No. 189 of 8 November 2012, in accordance with legal stipulations, the application for authorisation to conduct the Trial;
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 16 Dicembre 2020, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico dell' Comitato Etico degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e in data 22 Marzo 2022 il Comitato Etico competente	- pursuant to Article 7 of Legislative Decree No. 211 of 24 June 2003, on 16 December 2020, the Sponsor/CRO obtained the favourable Single Opinion regarding the conduction of the Trial by the Ethics Committee IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino, the Trial's Coordinating Ethics Committee for Italy, and on 22 March 2022 and the competent Ethics

Allegato 1

ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;	Committee expressed a favourable opinion for the conduct of the Trial, accepting the above favourable Single Opinion;
- ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art.8 del presente Contratto.	- pursuant to the Ministerial Decree of 14 July 2009 the Sponsor has taken out the insurance policy specified in the below Article 8 of this Agreement.
Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:	Now, therefore, the Parties hereby agree and stipulate as follows:
Art. 1 - Premesse	Article 1 – Recitals
1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato B) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato C), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.	1.1 The recitals, the Protocol, even if not physically attached, and all other annexes, including the Budget (Annex B), and the glossary relating to personal data protection (Annex C), constitute an integral and substantive part of this Agreement.
Art. 2 - Oggetto	Article 2 – Purpose
2.1 Il Promotore/CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.	2.1 The Sponsor/CRO entrusts the Institution with the conduction of the Trial pursuant to the conditions indicated in this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, as well as with any changes to this Agreement/budget resulting therefrom and formalised through the necessary amending documents, promptly 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 must be conducted in strict compliance with the Protocol, in its current version, accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority, in compliance with the applicable legislation concerning clinical trials on medicinal products and the ethical and deontological principles underpinning the medical activity of the professionals involved in various capacities.
2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.	2.3 The Trial must furthermore be conducted in accordance with the principles contained in the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Declaration of Helsinki, the 2008 Declaration of Istanbul, the applicable standards of Good Clinical Practice, and in accordance with the applicable laws on transparency and prevention of , anti-corruption, as well as the protection of personal data according to applicable legislation.
2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di	2.4 By signing this Agreement, the Parties declare to have knowledge of and accept the contents

Allegato 1

quanto sopra richiamato.	above.
2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti 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.	2.5 The Sponsor and the Principal Investigator, having the obligation to protect the health of patients, may, when circumstances so warrant, adopt urgent and appropriate measures to protect the safety of patients,' such as the temporary suspension of the study (interruption of treatment for patients already involved in the Trial, or interruption of the inclusion of new subjects), even in absence of the necessary approvals from the Ethics Committee and the Competent Authority, without prejudice to the Sponsor's obligation to immediately inform the Ethics Committee and the Competent Authority, in addition to the study participants, on any new events, on measures undertaken, and the plan of provisions to be adopted, completing, in a timely manner, the procedures required by applicable legislation.
2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 2 soggetti, con il limite del numero massimo di 220 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.	2.6 Since the Trial calls for the competitive enrolment of patients, the Institution is expected to include approximately 2 subjects, without exceeding the maximum limit of 220 patients eligible for the Trial at the global level, and according to the terms set forth by the Sponsor.
Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.	The planned inclusion period is subject to changes based on its progress, even at the international level. Upon reaching the total number of patients envisaged for the entire Trial, the inclusion of additional patients will be automatically closed, regardless of the number of patients included at the Institution, with the exception of patients who have already given their consent to participate in the Trial, unless said patients withdraw their consent. The Sponsor shall appropriately and promptly notify the Institution.
2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "<i>trial master file</i>") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (<i>solo se richiesto</i>). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del	2.7 The Institution and the Sponsor shall retain the documentation pertaining to the "<i>Trial</i> (permanent "<i>trial master file</i>") for the period of time specified in the applicable legislation. The Institution undertakes, as of the date of this provision, to retain the documentation for a period of seven years (or for a longer period, if so required by other applicable regulations or by a financial agreement between the Institution and the Sponsor). The Sponsor is obligated to notify the Trial Site of the expiry of the obligatory retention period (<i>only if requested</i>). At the request of the Sponsor, upon the

termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.	expiry of the above term, the Parties may stipulate the conditions of an additional retention 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. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 2701127001 e sue successive modificazioni, 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.	2.8 The Institution and the Sponsor, each within their area of competence, also undertake to retain the aforementioned documentation by adopting forms of document digitisation (or dematerialisation). Regardless of the fact that the filing of the Trial documentation concerns personal data or not (of a particular nature or not), according to the definitions of Regulation (EU) 2016/679, the Institution and the Sponsor must adopt all the physical and technical measures set forth in Article 32 of the aforementioned Regulation (EU) 679/2016 and carry out any security checks required by ISO 27011 and subsequent amendments, in order to protect data, information and documents (both in paper and electronic format). The filing system adopted must guarantee not only the integrity of the data, the information and the paper and electronic documents, but also their future readability for the entire period envisaged by the retention obligation. To satisfy this obligation, both the Sponsor and the Institution may have recourse to third-party resources to manage this filing 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 must comply with the directives, indications, instructions, and recommendations issued by the Ethics Committee and the Competent Authority.
Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori	Article 3 - Principal Investigator and Co-investigators
3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri	3.1 For the conduction of the Trial, the Principal Investigator will be assisted by both healthcare and non-healthcare personnel, as well as by any collaborators appointed and designated by the Institution and operating under its responsibility for the aspects relating to this Trial, who are qualified to conduct the Trial, have received prior adequate training in accordance with applicable legislation, by the Sponsor/CRO, and who have expressed their willingness to participate in the Trial (hereinafter referred to as "Co-investigators"). Without prejudice to the above the definition of 'Investigators' does not include medical and non-medical personnel who carry out their own institutional activities within the scope of the Trial

Allegato 1

che allestiscono i medicinali sperimentali).	(e.g. hospital pharmacists who prepare the investigational medicinal products).
3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.	3.2 The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on said role by applicable legislation concerning clinical trials on medicinal products.
3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l'Ente. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.	3.3 This relationship exists between the Sponsor/CRO and the Institution. The Sponsor/CRO is not part of existing relationships between the Institution, the Principal Investigator and the Co-investigators, thus being released from any claims that the Institution's personnel involved in the study may make in relation to the Trial.
3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore/CRO, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore/CRO rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.	3.4 With regard to the Trial specified in this Agreement, the Principal Investigator and the Co-investigators are prohibited from receiving, directly or indirectly, any compensation from the Sponsor/CRO, and from maintaining any contact with or engaging in relations of any nature with the Sponsor/CRO, that do not concern technical and scientific matters.
3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore/CRO e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.	3.5 Should the relationship between the Principal Investigator and the Institution be terminated for any reason, the Institution must promptly notify the Sponsor/CRO in writing and appoint a substitute. The appointment of the substitute must be subject to approval by the Sponsor/CRO and the competent Ethics Committee. The Institution warrants that the new Principal Investigator fulfills the appropriate requirements to continue the Trial, accepts the terms and conditions of this Agreement and undertakes to comply with the Protocol in conducting the Trial. Pending approval of the substantial amendment concerning the change of Principal Investigator, the Investigator indicated by the Sponsor shall guarantee performance of the necessary Trial activities.
Nel caso in cui il Promotore/CRO non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore/CRO potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.	If the Sponsor/CRO does not intend to accept the appointment of the substitute proposed by the Institution, or if the latter does not propose a substitute, the Sponsor/CRO may withdraw from this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.
3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la	3.6 Before starting the Trial, the Principal

Allegato 1

Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D.Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D.Lgs. n. 101 del 10 Agosto 2018).	Investigator must obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative, in accordance with the provisions of applicable legislation governing clinical trials, as well as pursuant to and for the purposes of Regulation (EU) 2016/679 and corresponding Italian adjustment legislation (Legislative Decree No. 196 of 30 June 2003, as amended by Legislative Decree No. 101 of 10 August 2018).
Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.	The consent to the processing of personal data must also be given pursuant to and for the purposes of applicable national and EU legislation governing the protection of personal data and its subsequent amendments, as specified in Article 11 below.
3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.	3.7 The Principal Investigator must provide information to the Sponsor/CRO and the Ethics Committee regarding the progress of the Trial and promptly notify the Sponsor/CRO of any occurrence of serious adverse events, without prejudice to any reporting obligations to the Ethics Committee set forth in applicable legislation, and beyond any other clinical information relevant for the conduction of the study as indicated in the Protocol (e.g.: pregnancy) directly or indirectly associated with the performance of the Trial, as provided for in the Trial Protocol, the standards of Good Clinical Practice and the applicable legislation governing pharmacovigilance and clinical trials on medicinal products.
3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.	3.8 The Institution shall ensure that the Principal Investigator will also undertake to guarantee that the Trial is conducted in accordance with the highest standards of diligence.
3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.	3.8.1 The Principal Investigator shall submit all the Case Report Forms (CRF) correctly filled out, pursuant to, the terms and methods set forth in the Trial Protocol and applicable legislation, in paper or electronic format, and, in any case, in a timely manner as per GCP, within the terms provided for 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/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.	3.8.2 The Principal Investigator also undertakes to resolve the requests for clarification (<i>queries</i>) generated by the Sponsor/CRO within the terms set forth in the Trial Protocol.

Allegato 1

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/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.	3.8.3 To verify that the data recorded in the Case Report Forms corresponds to that contained in the original documents (e.g. medical records), the Institution and the Principal Investigator will allow direct access to the original data during the monitoring visits and during any audits requested by the Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities, including those conducted remotely, provided that the rules on confidentiality and protection of the personal data of patients are not violated.
3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di Sperimentazione da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.	3.8.4 The Institution and the Principal Investigator, having been duly informed in advance, must allow the proper performance of the monitoring and auditing activities at the Trial Site by the personnel of the Sponsor/CRO and by the Competent Authority; said activities are carried out to ensure the proper performance of the Trial.
3.9 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>.	3.9 The Institution shall promptly notify the Sponsor if a Competent Authority sends an inspection/audit notice to the Institution relating to the Trial and, if not expressly denied by the Competent Authority, the Institution shall authorise the Sponsor to participate therein, concomitantly forwarding to the Sponsor any written communication received and/or transmitted for the purposes or as a result of the inspection/audit.
3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.	3.10 However, said activities must not interfere with the ordinary institutional activities of the Institution.
3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs 14 maggio 2019 n. 52.	3.11 The Institution or the Sponsor warrant that the biological samples (blood, urine, saliva, etc.) of the patients involved in the Trial referred to herein will be used exclusively for the Trial specified in this Agreement, pursuant to the provisions of the Protocol and applicable legislation. Any retention and subsequent use are bound to the obtaining of a specific informed consent from the patient (or parent/legal guardian), the favourable opinion of the Ethics Committee, within the limits and with the guarantees set forth in applicable legislation and as per the guidelines of Article 1 of Legislative Decree No. 52 of 14 May 2019.
Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali	Article 4 - Investigational Medicinal Products and

	Materials
4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (MRTX in combinazione con Pembrolizumab) e a fornire gratuitamente, 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, ogniqualvolta oggetto dello studio sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.	4.1 The Sponsor undertakes to provide the Institution, free of charge, for the entire duration of the Trial and in the necessary and sufficient quantities for conducting the Trial, with the pharmaceutical relating to the Trial (MRTX849 in Combination with Pembrolizumab) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol free of charge, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, point 3 Table I, including the medicinal products to be used in association or combination with each other, whenever the purpose of the study specifically involves said association or combination (hereinafter the "Investigational Medicinal Products"), as well as to provide any other material necessary for conducting the Trial (hereinafter the "Materials"). The quantities of the Investigational Medicinal Products must be adequate for the number of cases treated.
4.2 Il Promotore si impegna, a rendere disponibile il farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole per i quali si ritenga opportuno, in base al giudizio clinico, proseguire fino a quando il farmaco non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica, ove appropriato.	4.2 At the end of the Trial, and after the observation period, the Sponsor undertakes to make the Study Drug available to patients who have obtained a favourable clinical response and for whom, it is considered appropriate, based on clinical judgment, to continue the treatment for as long as the medicinal product is not available through the ordinary dispensing channels, so as to guarantee therapeutic continuity, where appropriate.
4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO 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 Investigational Medicinal Products must be sent by the Sponsor/CRO to the Institution's, which shall ensure their registration, appropriate storage and delivery to the Principal Investigator, pursuant to the Protocol and applicable legislation.
4.4 I Medicinali Sperimentali dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).	4.4 The Investigational Medicinal Products must be accompanied by the appropriate shipping document addressed to the Pharmacy, with the description of the type of medicinal product, quantity, batch number, storage requirements, expiry date and Trial references (relevant Protocol number, Principal Investigator, and Trial Site).
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	4.5 The Institution and the Principal Investigator must use the Investigational Medicinal Products and Materials provided by Sponsor exclusively within the framework and for the conduction of the

Allegato 1

cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.	Trial. The Institution may not transfer or assign to third parties the Investigational Medicinal Products and Materials provided by Sponsor pursuant to this Agreement.
4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.	4.6 The expired or otherwise unusable Investigational Medicinal Products, or those not used by the end of the Trial, shall be withdrawn in full by the Sponsor (or its appointee) and subsequently disposed of at its expense.
Art. 5 - Comodato d'uso	Article 5 - Loan for use
Non applicabile	Not Applicable
Art. 6 - Corrispettivo	Article 6 – Fees
6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 8,181.00 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente per il braccio in combinazione con Pembrolizumab e 7,593.00 € + IVA per il braccio, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).	6.1 The agreed fees per eligible, evaluable and completed patient pursuant to the Protocol and for whom the relevant CRF/eCRF has been validly completed, including all the expenses incurred by the Institution for the conduct of this Trial and the costs for compensation of all the activities connected thereto, are equal to € 8,181.00 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient for Combination with Pembrolizumab Arm and (a total of € 7,593.00 +VAT for monotherapy Arm (<i>if applicable</i>) as specified in more detail in the attached Budget (annexed in Annex "A" part 1)., Part 1.
6.2 Il Promotore/CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.	6.2 The Sponsor/CRO undertakes to settle the amounts due pursuant to this Article on the basis of the appropriate justification of charges/report agreed between the Parties.
Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.	Payment of the above remuneration will be made according to the schedule specified in the Budget (Annex A) based, on the number of patients involved in the relative period, the treatments they completed in accordance with the Protocol, and upon verification of the relative CRF/eCRF duly completed and deemed valid by the Sponsor/CRO based on the activities performed.
6.3 Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.	6.3 The laboratory/diagnostic tests, indicated in Annex A, required by the Protocol, as approved by the Ethics Committee, will not affect the Institution in any way, as they are performed centrally.
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	All laboratory/diagnostic tests and any other additional services/activities not included in the agreed fees per eligible patients, requested by Sponsor, as approved by the Ethics Committee and by the Competent Authority and as detailed in Annex A (part 2), will be reimbursed and invoiced

/CRO in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.	by the Sponsor/CRO in addition to the agreed fees 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/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.	6.4 The Institution shall not receive any compensation for patients who cannot be evaluated due to non-compliance with the Protocol, violation of Good Clinical Practice standards or failure to comply with applicable legislation governing clinical trials on medicinal products. The Institution shall not be entitled to any compensation for patients involved subsequent to the notification of Trial suspension and/or completion from the Sponsor, nor for patients exceeding the maximum number of subjects to be included pursuant to this Agreement, if not agreed upon with the Sponsor.
6.5 Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.	6.5 In addition, the Sponsor/CRO shall reimburse the Institution for all additional costs resulting from medical/diagnostic activities, including any admissions, not planned in the Protocol or in subsequent amendments there to and not already covered by the fees listed above, if such activities are indispensable for proper correct clinical management of the Trial patient. Reimbursement will be made only on condition that these activities and their related costs are promptly notified, justified and documented in writing to the Sponsor/CRO and approved by same in writing, without prejudice to the communication of the patient's personal data in encrypted form.
6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.	6.6 If, during the course of the Trial, it becomes necessary to increase the financial support due to the Institution, the Sponsor/CRO may supplement this Agreement by means of an addendum/amendment stipulating the adequate increase to the Budget attached hereto.
6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).	6.7 In compliance with Budget Law 2018 (paragraph 909) which provides for the obligation of electronic -invoicing for the sale of goods and for the provision of services, even between private entities, the Institution will issue and send invoices in XML (Extensible Markup Language) format via the Interchange System (SDI).
Il Promotore/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica: RAGIONE SOCIALE Mirati Therapeutics C.F. e P. IVA n. 46-2693615	The Sponsor/CRO provides the following details required for issuance the electronic -invoice: COMPANY NAME Mirati Therapeutics TAX CODE and VAT NO. 46-2693615

Allegato 1

da inviare a : PRA UK Ltd. 500 South Oak Way, Green Park, Reading, RG2 6AD United Kingdom Per posta elettronica a: InvestigatorInvoices@prahs.com In copia a: accountspayable@mirati.com	To be sent to PRA UK Ltd. 500 South Oak Way, Green Park, Reading, RG2 6AD United Kingdom Email To: InvestigatorInvoices@prahs.com Copy to: accountspayable@mirati.com
6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.	6.8 Payments made for services performed by the Institution (i) represent the correct market value of said services, being commensurate with the pricing list applicable at the Institution, (ii) have been negotiated on normal business terms, and (iii) have not been defined based on the volume or value of requirements or, in any case, with reference to said requirements or other financial activities generated between the Parties. In view of the activities carried out or the expenses incurred including the Trial Patients, in the cost of which is to be borne by the Sponsor/CRO, neither the Institution nor the Principal Investigator will request other reimbursements or fees from other.
Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione	Article 7 - Duration, Withdrawal and Termination
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.	7.1 This Agreement shall be effective as of the date of last signature ("Effective Date") and shall remain in force until the effective Trial completion at the Institution, as provided for in the Study Protocol, unless changes therefor have been agreed between the Parties.
Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.	Notwithstanding the above, this Agreement shall be effective upon issuance of a 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/CRO con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:	7.2 The Institution reserves the right to withdraw from this Agreement by means of written notice and with 30 days' notice to be, sent to the Sponsor/CRO by registered post with acknowledgement of receipt or certified email (PEC), in the following cases:
- insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata	- Insolvency of the Sponsor/CRO, proposed composition – even out-of-court settlements – with the Sponsor's creditors, or initiation of enforcement procedures against the Sponsor/CRO;. If the above situation concerns the CRO, the Sponsor will be required to take over and continue the activity, unless it requires

Allegato 1

dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;	the intervention of another CRO, approved by the Institution, to replace that which became insolvent;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.	- transfer of all or part of the assets of the Sponsor/CRO to creditors or stipulation of an agreement for the moratorium on debts.
Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.	The notice will take effect upon receipt of said notification by the Sponsor/CRO.
7.3 Il Promotore/CRO, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.	7.3 The Sponsor/CRO, pursuant to Article 1373, second paragraph of the Italian Civil Code, reserves the right to withdraw from this Agreement at any time for justified reasons by means of written notice sent by registered post with acknowledgement of receipt or certified email (PEC), with 30 days' notice. This notice will take effect upon receipt of said notification by the Institution.
In caso di recesso del Promotore/CRO sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (<i>ove applicabile</i> , incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.	In case of withdrawal of the Sponsor/CRO, the obligations assumed and the expenses incurred by the Institution at the date of the withdrawal notice shall remain valid. In particular, the Sponsor/CRO shall pay the Institution all the documented and irrevocable expenses incurred by the latter to guarantee the correct and effective conduction of the Trial, (<i>where applicable</i> , including expenses incurred by the Institution in relation to participating patients), as well as the fees accrued up to that time.
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.	In case of early termination, the Sponsor has the right to receive, as the original owner, all data and results, even partial, obtained by the Institution during the Trial and even subsequent to its completion, if arising therefrom or related thereto.
7.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.	7.4 Each of the Parties may suspend the Trial at any time with immediate effect, in compliance with the provisions of Article 2, paragraph 5, if said Party has a valid and, documentable reason to believe that continuation of the Trial may represent an unacceptable risk for the safety and health of patients. In case of Trial suspension, the Sponsor/CRO shall reimburse the Institution for the expenses and compensations actually accrued and documented up to that time.
7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte	7.5 It is further understood that the early termination of the Agreement shall not entitle any

Allegato 1

di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.	of the Parties to make further claims for compensation or payment requests other than that agreed upon.
7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.	7.6 The terms of this Agreement will automatically cease pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that one of the Parties has not fulfilled one of the main obligations under this Agreement within 30 days of the written request for performance submitted by the other party.
Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.	In any case, the applicability of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code remains valid.
7.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore/CRO eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.	7.7 In case of termination of this Agreement, not arising from violations on the part of the Institution, the latter shall be entitled to reimbursement of the actual costs incurred for the Trial prior to receipt of the termination notification, and to compensation for the services rendered proportionate to the activity carried out up to the time of termination. The Institution undertakes to return to the Sponsor/CRO any amounts already paid and related to activities not carried out.
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, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.	7.8 In all cases of suspension or termination of this Agreement, every precaution will be taken to ensure the maximum protection of patients already involved, in accordance with the provisions of the Protocol approved by the Ethics Committee, ensuring continuity of treatment where deemed clinically necessary.
Art. 8 - Copertura assicurativa	Article 8 - Insurance coverage
8.1 Il Promotore/CRO dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB20986429A , con la Compagnia Company Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.	8.1 The Sponsor/CRO hereby declares to have taken out an adequate insurance policy (no. SYB20986429A, with the Company Lloyd's Insurance Company S.A.) for civil liability towards third parties, to cover the risk of possible injuries caused to patients as a result of their participation in the Trial, pursuant to the provisions of Ministerial Decree of 14 July 2009. The Ethics Committee has deemed the insurance policy to be compliant with the law and to provide adequate protection for the subjects involved in the clinical trial.
8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli	8.2 Without prejudice to the provisions of Law No. 24 of 8 March 2017, the insurance coverage provided by Sponsor is guaranteed with respect to any hypothetical civil liability of the Sponsor, the healthcare facility where the Trial is conducted, the

altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente.	Principal Investigator, and other Investigators involved at the Institution's Site.
8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.	8.3 The Sponsor shall be responsible for the consequences associated with any inadequacies, past or future, in the insurance coverage in question.
8.4 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 III del D.M. 14/07/09.	8.4 In particular, the Sponsor, in case it intends to withdraw from the Agreement, warrants that the Insurance Company will ensure in any case the coverage of subjects already included in the clinical trial also during the continuation of the Trial pursuant to Article 2, paragraph 3 of Ministerial Decree of 14 July 2009.
8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.	8.5 The Institution is required to notify the existence of MEDMAL insurance coverage (both to the cover the Institution and the medical personnel who administered the medicinal product), pursuant to Article 1910 of the Italian Civil Code.
Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati	Article 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 undertakes to disclose all the study results, even if negative.
9.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.	9.2 The Sponsor undertakes to prepare the final clinical report and to submit a summary of the Trial results to the Principal Investigator and to the Ethics Committee within the time frame set forth by applicable legislation.
9.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 11, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.	9.3 All data deriving from the conduction of the Trial and in pursuit of the objectives thereof, processed pursuant to Article 11, as well as the results thereof, are the exclusive property of the Sponsor.
A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.	In the event of a procedure initiated by the Sponsor to submit a patent application concerning inventions made during the Trial, the Institution and the Principal Investigator undertake to provide all the support, including documentation, useful for this purpose.
9.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (<i>background knowledge</i>) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (<i>sideground knowledge</i>).	9.4 The Parties mutually acknowledge that they will remain the owners of industrial and intellectual property rights relating to their previous knowledge (background knowledge) and to their own knowledge developed or obtained during the Trial, but regardless and irrespective of its implementation and purposes (sideground

	knowledge).
9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.	9.5 The provisions of this Article shall remain valid and effective even after termination or cancellation of this Agreement.
Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati	Article 10 - Secrecy and Dissemination of data
10.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli 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.	10.1 By signing this Agreement, the Institution undertakes to ensure the confidentiality and privacy of all information of a technical and commercial nature, contained in the documentation and material pertaining to the trial made available by the Sponsor/CRO and/or developed during the Trial and in the pursuit of the objectives thereof, classifiable as "Trade Secrets" pursuant to Articles, 98 and 99 of the Industrial Property Code (Legislative Decree No. 30/2005, as amended by Legislative Decree No. 63/2018 transposing Directive (EU) 2016/943), adopting all measures (whether contractual, technological, or physical) suitable for protection thereof, also with regard to its employees, collaborators, subcontractors, assignors or assignees.
Il Promotore/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:	The Sponsor/CRO further represents and warrants as follows:
(i) i Segreti Commerciali del Promotore/CRO sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore e/o alla CRO noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.	(i) The Trade Secrets of the Sponsor/CRO have been acquired, used, and disclosed lawfully and - to the best of the Sponsor's and/or CRO's knowledge - there are no legal proceedings, disputes, claims for compensation or indemnification, even out-of-court settlements, made by third parties claiming ownership of such secrets.
(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.	(ii) Therefore, the Institution shall be held harmless and free from legal proceedings, disputes, claims for compensation or indemnification, even out-of-court settlements, made by third parties claiming ownership of such secrets.
A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti	In turn, by signing the Agreement, the Sponsor/CRO undertakes to ensure the confidentiality and privacy of all technical and commercial information contained in the documentation and material pertaining to the trial made available by the Institution, classified as "Trade Secrets", pursuant to Articles 98 and 99 of the Industrial Property Code, adopting all measures (whether contractual, technological or physical) suitable for the

Allegato 1

di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.	protection thereof, also in regard to its own employees, collaborators, contractors, additional subcontractors, assignors or assignees.
L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:	The Institution further represents and warrants as follows:
(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.	(iii) The Trade Secrets of the Institution have been acquired, used, and disclosed lawfully and - to the best of the Institution's knowledge - there are no legal proceedings, disputes, claims for compensation or indemnification, including out-of-court settlements, made by third parties claiming ownership of such secrets.
(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."	(iv) Therefore, the Institution shall hold the Sponsor harmless and free from legal proceedings, disputes, claims for compensation or indemnification, including out-of-court settlements, made by third parties claiming ownership of such secrets.
10.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore/CRO, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.	10.2 The Parties are obligated to adequately and correctly disseminate and publish the Trial results and to adequately communicate the Trial results to participating patients and patient representatives. The Sponsor/CRO, pursuant to applicable legislation, is required to promptly disclose the results obtained at the conclusion of the Trial, even if negative, as soon as they become available from all the participating Sites and, in any case, no later than 12 months following Trial completion.
Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.	Pursuant to Article 5, paragraph 2, item of Ministerial Decree of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without any limitation, the Trial results obtained at the Institution in compliance with the provisions in force governing the confidentiality of sensitive data, protection of personal data and protection of intellectual property, as well as in compliance with the terms and conditions set forth in this Agreement.
10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/CRO copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire	10.3 To guarantee the correctness of data collection and the veracity of data processing the Principal Investigator must forward a copy of the document to be presented or published to the Sponsor/CRO, at least 60 days prior to its presentation or publication. The Sponsor shall have 60 days, from receipt of the manuscript, to suggest

modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore/CRO provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.	changes to Principal Investigator. Should any issues arise regarding the scientific integrity of the document and/or issues relating to regulatory, patent, or intellectual property protection aspects, the Sponsor/CRO will proceed to review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator shall agree to implement the changes suggested by the Sponsor, or take into consideration the Sponsor's suggestions regarding the publication or presentation, only if necessary to protect the confidentiality of the information and personal data and to protect intellectual property, provided it does not conflict with the reliability of the data, and with the rights, safety and well-being of patients.
10.4 Il Promotore/CRO riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.	10.4 The Sponsor/CRO acknowledges that it does not have the right to request the deletion of the information contained in the document and may not modify the contents thereof, except when such requests and modifications are necessary for the purposes of scientific validity, protection of data confidentiality, protection of personal data and protection of intellectual property.
10.5 Il Promotore/CRO, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.	10.5 The Sponsor/CRO, in order to submit a patent application and whenever necessary, may request that the Principal Investigator postpone the publication or presentation of the document for an additional 90 days.
<i>(In caso di sperimentazione multicentrica)</i> Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.	<i>(In case of a multicentre Trial)</i> The Principal Investigator may not publish the data of his/ her own Site until all the Trial results have been fully published, i.e. for at least 12 months after the completion, suspension or early termination of the Trial.
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.	If the publication disclosing the results of a multicentre Trial is not done by the Sponsor, or by its designated third party, within 12 months after the end of the multicentre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Institution, in compliance with the provisions of this Article.
Art. 11 - Protezione dei dati personali	Article 11 – Protection of personal data
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	11.1 The Parties, in the performance of the activities provided for in this Agreement, undertake to process personal data, of which they become

Allegato 1

conoscenza durante la Indagine clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, 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"). L'Ente si occuperà del trattamento dei dati personali per l'intera durata della Sperimentazione e secondo le modalità di cui all'art.2.7. La natura del trattamento include la raccolta, la conservazione e l'analisi dei dati personali ai fini della conduzione della Sperimentazione.	aware for any reason during the Clinical Investigation, in compliance with the purposes referred to in the previous articles and in compliance with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016, as well as the related national legislative and administrative regulations in force, with any subsequent amendments and/or additions (hereinafter (collectively referred to as "Data Protection Laws"). The Institution will process the personal data for the duration of the Trial and as specified in Article 2.7. The nature of processing includes the collection, storage, and analysis of the personal data for the purpose of carrying out the Trial.
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 Indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.	11.2 The terms used in this Article, in the Agreement, in the information and consent documents and in any other documents used for the purposes of the Clinical Investigation shall be understood and used in accordance with the meaning thereto attributed in Annex B.
11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD per quanto concerne i dati personali dei pazienti partecipanti alla Sperimentazione che vengono trattati per le finalità illustrate in questo Contratto.	11.3 The Institution and the Sponsor are qualified as independent Data Controllers pursuant to Article 4, paragraph 17) of the GDPR with respect to the personal data of Trial patients processed for the purposes described in this Agreement.
Il Promotore ha nominato un responsabile della protezione dei dati, contattabile presso DPO Consulting 189 rue Pasquier, 75008 Paris, France, Mirati@DPO-Consulting.com	The Sponsor has appointed a data protection officer, who may be contacted at DPO Consulting 189 rue Pasquier, 75008 Paris, France, Mirati@DPO-Consulting.com
11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione e loro <i>stakeholders</i>; 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 personali di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD, compresi dati identificativi e dati identificativi di natura amministrativa; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.	11.4 For the purposes of the Trial, personal data will be processed based on the following categories of data subjects: trial subjects and their stakeholders; persons operating on behalf of the Parties. Said data subjects will be informed on the processing of their data by means of an appropriate information sheet. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: personal data pursuant to Article 4, paragraph 1 of the GDPR, including identification data and administrative identification data; data falling within the "special" categories of personal data - and in particular, data relating to health, and sex life, genetic data - pursuant to Article 9 of the GDPR. Said data will be processed in accordance with the principles of lawfulness, correctness, transparency, adequacy, relevance and necessity

	pursuant to 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 che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.	11.5 The Sponsor may forward the data to other affiliates of Sponsor Group and to third parties operating on its behalf, even abroad, in countries outside the European Union that do not offer the same level of privacy protection guaranteed in Europe. In this case, the Sponsor/CRO assumes responsibility for adopting all the measures necessary so as to guarantee the adequate protection of personal data.
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 trattino i dati personali nel rispetto di un obbligo legale o contrattuale di 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. Nell'eventualità che una persona con accesso ai dati personali ritenga che le disposizioni relative al trattamento dei dati poste in essere nel contesto della Sperimentazione violino una legge vigente in materia di protezione dei dati, tale persona provvederà a informare immediatamente il titolare del trattamento che ha impartito tali istruzioni.	11.6 The Parties warrant that the persons they authorise to process personal data for the purposes of the Trial shall comply with the principles set forth for the protection of personal data and the right to privacy and will process the personal data under a contractual or statutory duty of confidentiality, and that the persons who have access to personal data are obligated to process said data in accordance with the instructions given, in accordance with this Article, by the aforementioned Data Controller. If any persons with access to the personal data believe that processing rules implemented in the context of the Trial infringe an applicable data protection law, those persons will immediately inform the data controller issuing those instructions.
11.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.	11.7 The Principal Investigator is identified by the Institution as the person authorised to process data pursuant to Article 29 of the GDPR and as the designated subject pursuant to Article 2 quaterdecies of the Italian Civil Code.
11.8 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.	11.8 When required, the Principal Investigator must clearly and fully inform each patient on the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data, before the start of the Trial (including the related early and screening phases); in particular, the patient must also be informed that national and foreign authorities, as well as the Ethics Committee, will be able to access the Trial- related documentation, as well as the patient's original health documentation, in the context of the research monitoring, verification and control activities, and that these may also be accessed and viewed by Monitors and Auditors, within their sphere of competence.

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 The Principal Investigator must obtain from the duly informed patient the consent document not only for participation in the Trial, but also for data processing. The Institution shall be responsible for retaining said document.
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 RGPD. Inoltre, ciascuna Parte provvederà ad assistere l'altra, come necessario, nella notifica ai corretti interessati e alle adeguate autorità preposte alla protezione dei dati e nella documentazione della violazione.	11.10 If one party ascertains a breach of personal data, it undertakes to communicate it to, the other party within 48 hours of breach discovery, without prejudice to said party's autonomy in assessing the existence of the conditions and in fulfilling the obligations set forth in Articles 33 and 34 of the GDPR. In addition, each Party shall assist the other as necessary in notifying the appropriate data subjects and data authorities and documenting the breach.
11.11 Le Parti provvederanno a fornirsi assistenza reciproca, nella misura ragionevolmente necessaria, nell'esecuzione delle valutazioni d'impatto sulla protezione dei dati (DPIA) e nello svolgimento di consultazioni preliminari con le autorità di supervisione. In caso di ricezione di richieste relative ai diritti dell'interessato, tra cui richieste di accesso ai dati, restrizioni al trattamento, cancellazione, ecc., le Parti provvederanno a informarsi a vicenda e a fornire assistenza, in misura ragionevole, alle altre Parti per soddisfare o altrimenti rispondere alla richiesta.	11.11 The Parties shall assist one another as reasonably necessary in performing data protection impact assessments (DPIAs) and in conducting prior consultations with supervisory authorities. If any data subject rights requests are received – including requests for access, restriction of processing, erasure, etc. – the Parties will inform one another and provide reasonable assistance to the other Parties in fulfilling or otherwise addressing the request.
Art. 12 - Modifiche	Article 12 – Amendments
12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.	12.1 This Agreement and its related annexes/addendums, together with the Protocol as an integral part, constitutes the entire agreement between the Parties.
12.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.	12.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be the subject matter of an addendum to this Agreement and will be effective as of the date of signing, unless otherwise agreed between the Parties.
Art. 13 - Disciplina anti-corruzione	Article 13 - Anti-corruption regulations
13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.	13.1 The Institution and the Sponsor/CRO undertake to comply with the anti-corruption legislation applicable in Italy.
13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del <i>Foreign Corrupt Practices</i>	13.2 The Sponsor declares to have adopted supervisory and control measures for the purpose of complying with, and implementing the provisions of Legislative Decree No. 231 of 8 June 2001, as well as the principles of the <i>Foreign Corrupt</i>

Act degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.	Practices Act of the United States, and their subsequent amendments and additions, provided that these are applicable and do not contradict legislation applicable in Italy. The Institution and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith, within the limits set forth in the aforementioned Italian legislation, with the personnel and management of the Sponsor in order to facilitate the full and proper implementation of their obligations and the implementation of the operating procedures developed for this purpose by the Sponsor.
13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.	13.3 Pursuant to and for the purposes of Law No. 190 of 6 November 2012 ("Anti-corruption Law") and subsequent amendments, the Institution declares to have adopted the Three-Year Plan for the prevention of corruption.
Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web https://www.ifo.it/amministrazione-trasparente/altri-contenuti-prevenzione-corruzione/	The Sponsor declares that it has adopted its own code of ethics which can be viewed at the webpage https://www.ifo.it/amministrazione-trasparente/altri-contenuti-prevenzione-corruzione/
13.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.	13.4 The Institution and the Sponsor mutually undertake to inform the other party immediately of any breach of this article, of which they become aware, and to make all information and documentation available for any verification required.
13.5 La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.	13.5 The CRO and the Sponsor may disclose the terms of this Agreement, or of any amendments thereto, for any legitimate purpose, within the limits of the data processing legislation.
13.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.	13.6 Any breach of the provisions set forth in this article constitutes a serious violation of this Agreement pursuant to and for the purposes of Article 1456 of the Italian Civil Code, as it undermines the relationship of trust between the Parties.
Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto	Article 14 - Transfer of rights, assignment of the Agreement and subcontracting
14.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.	14.1 This Agreement is of a fiduciary nature and, therefore, the Parties may neither assign, transfer nor subcontract it to third parties without the prior written consent of the other Party.
Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui	Each Party agrees that the other Party may assign and/or transfer, in whole or in part, the rights and

pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.	obligations received therefrom directly or indirectly upon signing this Agreement to a successor or to an associated company or to third parties, subject to the acceptance by the transferee of all the terms and conditions of this Agreement. Any transfer of rights in the absence of the above conditions shall be considered as null and void.
14.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.	14.2 An amendment to this agreement shall not be required in the event there is a change in the name of the Institution. The Institution will, however, still be required to promptly notify the Sponsor/CRO of said name change.
Art. 15 - Oneri fiscali	Article 15 – Tax charges
15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.	15.1 This Agreement is signed with a digital signature pursuant to Article 24 of Legislative 82/2005, in accordance with the provision of Article 15, paragraph 2bis of Law No. 241/1990, as supplemented by Article 6 of Legislative Decree No. 179 of 18 October 2012, transposed into Law No. 22 of 17 December 2012. The inherent taxes and fees resulting from the execution of this Agreement, including the stamp duty tax on the original electronic document pursuant to Article 2 of Annex A - Fees Part-I of Presidential Decree No. 642/1972 and the registration tax, must be paid in compliance with applicable legislation.
15.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.	15.2 Pursuant to Article 7-ter of Presidential Decree No. 633/1972 and subsequent amendments, the contractual services will be invoiced excluding VAT, due to lack of territorial jurisdiction.
Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente	Article 16 – Governing legislation and Jurisdiction
16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.	16.1 This Agreement is governed by the applicable legislation of Italy.
16.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.	16.2 Any dispute that may arise in relation to the interpretation, application and performance of this Agreement, shall be exclusively resolved by the competent Courts of the place where this Agreement is executed, unless the Parties agree to attempt an alternative dispute resolution.
Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile	The Parties confirm that every part of this Agreement has been accepted and therefore the provisions of Article 1341 of the Italian Civil Code will not apply.

Per il Promotore/ For the Sponsor La CRO, come agente autorizzato/ By CRO, as authorized agent Rappresentante legale/Legal Representative Gabriella Laurora Firma /Signature Data/Date	
Pharmaceutical Research Associates, Italy S.r.l. Rappresentante legale/Legal Representative Gabriella Laurora Firma /Signature Data/Date	
Per l'Ente/ For the Institution Il Direttore Scientifico IRE/ The Scientific Director IRE Prof. Gennaro Ciliberto Firma /Signature Data/Date	



ALLEGATO A – TERMINI DI PAGAMENTO					ANNEX A – PAYMENT TERMS				
Promotore: Mirati Therapeutics, Inc. Protocollo n.: 849-007 Budget per paziente: Gli importi totali riportati di seguito sono per ciascun paziente arruolato completamente idoneo che riceva il trattamento e completi tutte le valutazioni, compreso il follow-up, come descritto nel protocollo. Il costo per paziente include tutti i test di laboratorio, le procedure dello studio e i test diagnostici, il prelievo dei campioni come descritto nel protocollo. I pagamenti effettivi si baseranno sulle visite e sulle valutazioni, come indicato nella Sezione 2 “Costi per procedura” del Bilancio allegato (Exhibit B). € 8,181.00 + IVA per paziente per il braccio in combinazione con Pembrolizumab € 7,593.00 € + IVA per il braccio 1. Arruolamento del paziente: la Sperimentazione è ad arruolamento competitivo dei pazienti. L’Ente prevede l’arruolamento di circa 3 pazienti. Il Promotore e/o la CRO forniranno informazioni sull’avanzamento dell’arruolamento e avviseranno i centri una volta completato l’arruolamento. 2. Programma dei pagamenti: il pagamento sarà effettuato secondo il programma dei pagamenti seguente.					Promotore: Mirati Therapeutics, Inc. Protocollo n.: 849-007 Budget per Patient: The below totals are for each enrolled fully eligible Patient who receives treatment and completes all evaluations including follow up as described in the Protocol. The cost per Patient includes all laboratory tests, study procedures and diagnostic testing, sample collection as described in the Protocol. Actual payments will be based on visits and assessments as per Section 2 (Costs Per Procedure) of the attached Budget (Exhibit B). € 8,181.00 + VAT per patient for Combination with Pembrolizumab Arm € 7,593.00 + VAT for monotherapy Arm 1. Patient enrollment: The Trial is competitive for patient recruitment. The Institution anticipates that they will enroll approximately 3 patients. Sponsor and/or CRO will advise on recruitment progress and notify sites when recruitment is complete. 2. Payment Schedule: Payment will be made according to the payment schedule below.				
Tipo di pagamento	Descrizione del pagamento	Condizione/attivazione del pagamento	Tempistica del pagamento	Importo del pagamento	Payment Type	Payment Description	Payment Condition /Trigger	Payment Timing	Payment Amount
Pagamento anticipato	Costi amministrativi di avviamento	Tutte le condizioni necessarie: Approvazione del Comitato etico (CE) / Commissione di revisione dell’istituzione (IRB) Approvazione del contratto/bilancio	In un’unica soluzione non rimborsabile, entro 45 giorni dal corretto completamento della Visita di apertura del centro e previo		Advance Payment	Start up Administrative Costs	All conditions required: IRB/EC Approval Contract/Budget Approval Site Initiation Visit Invoice submitted to Payment Representative/ Sponsor	One-time non-refundable, within 45 days after completion of the successful Site	

Allegato 1

		Fattura relativa alla Visita di apertura del centro presentata al Rappresentante designato ai fini del pagamento/al Promotore	riceviment o di fattura					Initiatio n Visit and receipt of Invoice	
Tipo di pagamento	Descrizione del pagamento	Condizione/attiva zione del pagamento	Tempistica del pagamento	Importo del pagamento	Payment Type	Payment Description	Payment Condition /Trigger	Payment Timing	Payment Amount
Pagamenti in corso	90% dei costi per procedura/visita	Schede raccolta dati (CRF) compilate di pazienti idonei e fattura presentata al Rappresentante designato ai fini del pagamento/al Promotore	Trimestrale, i pagamenti saranno effettuati entro 45 giorni dalla fine del trimestre di ricevimento della fattura	In base agli importi per visita e alle "altre spese" inseriti nell' Allegato B (Budget)	Ongoing Payments	90% of procedure/per visit costs	Completed CRFs of eligible patients and Invoice submitted to Payment Representative/Sponsor	Quarterly, payments will be made within 45 days of the end of the quarter of receipt of Invoice	As per visit amounts and "other fees" entered in Annex B (Budget)
	100% dei costi per le procedure e le visite/valutazioni non programmate	Fattura presentata al Rappresentante designato ai fini del pagamento/al Promotore	Trimestrale, entro 45 giorni dal ricevimento della fattura			100% of Procedural costs and Unscheduled Visits/Assessments	Invoice submitted to Payment Representative/Sponsor	Quarterly, within 45 days of receipt of Invoice	
Pagamento finale	Costi amministrativi di fine studio, 100% dei costi per le procedure e 10% dei costi per procedura/visita	Studio completato Risoluzione di tutte le questioni inerenti ai dati Riconciliazione da parte di CRO e/o del Promotore di tutti i materiali forniti all'Istituto Corretto completamento della Visita di chiusura del centro Fattura	In un'unica soluzione, entro 45 giorni dal corretto completamento della Visita di fine studio e previo ricevimento di fattura	In base agli importi per visita e alle "altre spese" inseriti nell' Allegato B (Budget)	Final Payment	Close out Administrative Costs, 100% of Procedural Costs and 10% of procedure/per visit costs	Study completed Resolution of all data queries All materials provided to the Institution have been reconciled by CRO and/or Sponsor Successful Site Close Out visit Invoice submitted to Payment Representative / Sponsor	One-time, within 45 days of completion of successful close-out visit and upon receipt of Invoice	As per visit amounts and "other fees" entered in Annex B (Budget)

		presentata al Rappresentante designato ai fini del pagamento/al Promotore		
--	--	--	--	--

Dettagli di pagamento:

(a) Rappresentante per il pagamento

Tutti i pagamenti saranno gestiti ed effettuati da PRA (Rappresentante designato dello sponsor ai fini del pagamento) per conto del Promotore, salvo diversa comunicazione per iscritto dello sponsor al centro dell'Ente.

(b) Condizioni di pagamento

I pagamenti saranno effettuati a mezzo di bonifico bancario elettronico (come dettagliatamente indicato nel Modulo delle informazioni di pagamento (Payment Information Form, "PIC") in Euro.

Il 10% di ogni pagamento sarà trattenuto ("Deposito a garanzia") fino al Pagamento finale, come definito di seguito nella Sezione (c)(iv).

Il Budget allegato include tutte le spese rimborsabili. Ad eccezione dei pagamenti definiti nel Budget, non sarà effettuato alcun pagamento a favore di eventuali beneficiari ai sensi del presente Contratto senza il previo consenso per iscritto dello sponsor e qualsiasi altra richiesta di pagamento dovrà essere conforme ai termini indicati nel presente documento.

(c) Tempistica di pagamento e fatturazione

i. Pagamento anticipato

I pagamenti per, le spese amministrative di avviamento saranno pagate una tantum dopo Visita di Avvio del Centro. Le spese amministrative saranno pagate entro quarantacinque (45) giorni di calendario a seguito della Visita di Avvio del Centro e del ricevimento della fattura, da parte del Promotore e del rappresentante per il pagamento.

ii. Pagamenti per visite ai pazienti

I pagamenti per le visite dei pazienti saranno effettuati automaticamente su base trimestrale, in base all'inserimento delle CRF completate (Schede Raccolta Dati) dei pazienti e del ricevimento della fattura da parte

--	--	--	--	--

Payment Details:

(a) Payment Representative

All payments will be managed and remitted by PRA (Sponsor's Payment Representative) on behalf of Sponsor, unless Sponsor notifies the Institution site in writing otherwise.

(b) Payment conditions

Payments will be made by electronic bank transfer (as detailed in the Payment Information Form) in Euros.

10% of each payment will be withheld (the "Hold Back") until the Final Payment as defined in Section (c)(iv) below.

The Budget attached as EXHIBIT B includes all fees payable. No payments except for those set forth in the Budget will be made to any payee pursuant to this Agreement without the prior written approval of Sponsor, and any such requests for payment must be in accordance with the terms noted herein.

(c) Payment Timing and Invoicing

i. Advance Payment

Payments for start up administrative costs will be paid one-time following the Site Initiation Visit. Administrative costs shall be paid within forty-five (45) calendar days following the Site Initiation Visit and Sponsor's and Payment Representative's receipt of invoice.

ii. Patient Visit Payments

Payments for patient visits will be made automatically

del Promotore e del rappresentante per il pagamento. Il dieci per cento (10%) di ogni pagamento per la visita del paziente sarà trattenuto ("Hold Back") fino al Pagamento Finale, come definito di seguito. iii. Procedure facoltative e altri pagamenti fatturabili Tutte le voci fatturabili saranno pagate entro quarantacinque (45) giorni di calendario, dopo la ricezione da parte del Promotore e del rappresentante per il pagamento della fattura dell'Ente. Tutte le fatture per i costi aggiuntivi saranno gestite dal rappresentante dei pagamenti per conto del Promotore. L'Ente deve inviare una fattura valida e includere il nome e il numero del protocollo e un riepilogo dettagliato dei costi aggiuntivi entro novanta (90) giorni dalla data per la quale il rimborso deve essere effettuato dal Promotore, insieme a qualsiasi documentazione (se presente) ragionevolmente richiesta dal Promotore. Inoltre, l'Ente accetta di collaborare con il Promotore rispondendo alle richieste periodiche del dipartimento Finanziario dello Promotore, in merito all'attività dei pazienti non fatturati in modo che il Promotore possa stimare con precisione la responsabilità finanziaria associata alla sperimentazione clinica. La fattura e le eventuali richieste relative ai pagamenti devono essere inviate a: Posta a: Mirati Therapeutics c/o PRA UK Ltd. 500 South Oak Way, Green Park, Reading, RG2 6AD United Kingdom Email a: InvestigatorInvoices@prahs.com Copia a: accountspayable@mirati.com iv. Pagamento finale Il rappresentante dei pagamenti/Promotore pagherà all'Ente un pagamento finale per un importo pari ai Costi amministrativi di chiusura, le rimanenti voci fatturabili e l'importo totale "Hold Back", trattenuto in base al punto "Pagamenti per visite ai pazienti" di cui sopra (il "Pagamento finale") al termine della sperimentazione, tutta la risoluzione dei dati sia stata completata e accettata dal Promotore e tutti i materiali forniti all'Ente siano stati riconciliati da PRA e/o dal Promotore, entro 45	on a calendar quarterly basis, based on the entry of completed CRFs of patients and Sponsor's and Payment Representative's receipt of invoice. Ten percent (10%) of each patient visit payment will be withheld as part of the Hold Back until the Final Payment, as defined below. iii. Conditional Procedures and Other Invoiceable Payments All invoiceable items shall be paid within forty-five (45) calendar days following Sponsor's and Payment Representative's receipt of Institution's invoice. All invoices from the Investigator for pass-through costs will be managed by Payment Representative on behalf of Sponsor. Institution must send a valid invoice and include the Protocol name and number and a detailed summary of pass through costs within ninety (90) days of the date of service for which reimbursement is to be made by Sponsor, along with accompanying documentation (if any) reasonably required by Sponsor. Additionally, Institution agrees to cooperate with Sponsor by responding to periodic requests from Sponsor's finance department regarding unbilled patient activity so that Sponsor can accurately estimate the financial liability associated with the Study. Invoices and any inquiries relating to payments must be sent to: Mail To: Mirati Therapeutics c/o PRA UK Ltd. 500 South Oak Way, Green Park, Reading, RG2 6AD United Kingdom Email To: InvestigatorInvoices@prahs.com Copy to: accountspayable@mirati.com iv. Final Payment Payment Representative/Sponsor shall pay Institution a final payment in an amount equal to the close out administrative costs, remaining invoiceable items, and the total amount of Hold Back, as withheld under (c)(ii) above (the "Final Payment") when the Study is completed, all data resolution has been completed
---	---

giorni in base al completamento della Visita di Chiusura Centro (COV) ed il ricevimento della fattura da parte del Promotore e del rappresentante del pagamento.

Il Promotore avrà il diritto di rifiutare il pagamento dei costi aggiuntivi fatturati oltre centottanta (180) giorni di calendario dopo la fatturazione di tali costi aggiuntivi.

v. Contestazioni sui pagamenti.

L'Ente avrà trenta (30) giorni dalla data di ricevimento del pagamento finale per notificare la presenza di eventuali discrepanze.

vi. Imposte

I pagamenti indicati nel Bilancio non includono l'IVA o imposte di alcun tipo simile. Se il beneficiario è in possesso di un numero di partita IVA e se l'IVA o altra imposta applicabile è richiesta per legge dal Paese del beneficiario, questa dovrà essere aggiunta e indicata in fattura secondo l'aliquota IVA locale vigente. L'Azienda e il beneficiario dichiarano e convengono ciascuno che il beneficiario sarà esclusivamente responsabile del pagamento di un importo appropriato per qualsiasi imposta federale, statale e locale applicabile in merito a tutti i pagamenti corrisposti ai sensi del presente Contratto e la CRO sarà sollevata da qualsiasi responsabilità in merito alle ritenute o al pagamento di dette imposte per conto del Centro o del beneficiario.

(d) Modulo delle informazioni di pagamento ("PIC")

Prima di poter effettuare qualsiasi pagamento, tutti i beneficiari contemplati nel presente Contratto, tra cui l'Azienda e lo sperimentatore (ove applicabile; di seguito, il "beneficiario") dovranno fornire istruzioni complete di pagamento e tutti i dettagli delle coordinate bancarie e del conto, per iscritto a PRA/allo sponsor nel Modulo di informazioni di pagamento. Il beneficiario è tenuto a informare PRA/lo sponsor, per iscritto, di qualsiasi modifica o aggiornamento richiesta/o delle istruzioni di pagamento e/o delle coordinate bancarie. Le Parti convengono sul fatto che eventuali modifiche o aggiornamenti della banca o delle coordinate bancarie del beneficiario contenuti nel Modulo delle informazioni di pagamento possano essere apportate mediante una comunicazione per iscritto e non richiederanno di per sé un emendamento formale al Contratto o al presente Allegato A.

and accepted by Sponsor, and all materials provided to the Institution have been reconciled by PRA and/or Sponsor, within 45 days based upon completion of successful Site close out visit and Sponsor's and Payment Representative's receipt of invoice.

Sponsor shall have the right to refuse payment of pass-through costs invoiced more than one hundred eighty (180) calendar days after the incursion of such pass-through costs.

v. Payment Dispute

Payee will have thirty (30) days from the receipt of Final Payment to dispute any payment discrepancies.

vi. Taxes

Payments shown in the Budget do not include VAT/GST or tax of any similar type. If the Payee is VAT/GST registered, and if VAT/ GST or other applicable taxes are required under the laws of the Payee's country, the applicable tax should be added and shown on the invoice at the local applicable VAT rate. The Institution and Payee each acknowledge and agree that Payee shall be solely responsible for paying the appropriate amount of any applicable federal, state, and local taxes with respect to all payments made pursuant to this Agreement, and PRA and Sponsor shall have no responsibility whatsoever for withholding or paying any such taxes on behalf of the Site or Payee.

(d) Payment Information Form

All payees hereunder, including Institution and Investigator (as applicable; herein, "Payee") shall provide full payment instructions and bank and account information details, in writing to PRA/Sponsor in the Payment Information Form before any payment can be made. The Payee is obliged to inform PRA/Sponsor, in writing, of any changes or required updates of payment instructions and/or bank and bank account information details. The parties agree that any change of or update to the Payee's bank and bank account information details contained in the Payment Information Form may be affected through a written notice and shall not of itself require a formal amendment to the Agreement or this Exhibit A.

3. Tasse del Comitato Etico e dell'IRB

Le tasse del Comitato etico ("CE"), comprese le tasse per gli emendamenti, se necessario, saranno pagate direttamente dall'istituto e fatturate allo Sponsor/Rappresentante dei pagamenti per il rimborso/pagamento in conformità al budget. Il rimborso/pagamento sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni di calendario dal ricevimento da parte del Rappresentante dei pagamenti/Sponsor della fattura valida dell'Istituzione.

Nel caso in cui l'istituto utilizzi l'IRB centrale o il comitato etico designato per questo studio, PRA sarà la parte responsabile del pagamento delle tasse associate a questo fornitore di servizi. Il PRA rimborserà all'IRB o al Comitato etico competente le spese in conformità alla fattura emessa al PRA dall'IRB o dal Comitato etico. Il PRA non rimborserà all'Istituto le spese centrali dell'IRB o del Comitato etico sostenute in relazione allo Studio.

4. Fallimenti allo screening clinico

Il Promotore rimborserà l'Ente per i potenziali pazienti che non superano lo screening clinico. Il pagamento per i fallimenti allo screening sarà effettuato in base ai compensi concordati nel Budget, tramite fattura. I centri dovranno inoltre completare le CRF (Schede Raccolta Dati) nell'EDC (sistema di raccolta elettronica dei dati) per tutti i pazienti con fallimento allo screening clinico.

5. Visite/valutazioni non programmate

Il Promotore rimborserà all'Ente le valutazioni effettuate durante le visite non programmate. Il pagamento per queste procedure sarà effettuato in base ai compensi concordati nel Budget, tramite fattura. I centri dovranno inoltre completare le CRF (Schede Raccolta Dati) nell'EDC (sistema di raccolta elettronica dei dati) per tutte le visite non programmate.

3. Ethics Committee and IRB Fees

Ethics Committee ("EC") fees, including EC amendment fees and EC renewal fees, if necessary, will be paid directly by the Institution and invoiced to Sponsor/Payment Representative for reimbursement/payment in accordance with the Budget. Reimbursement/payment shall be made within forty-five (45) calendar days of Payment Representative's/Sponsor's receipt of Institution's valid invoice therefor.

In the event Institution uses the central IRB or Ethics Committee designated for this Study, PRA will be the responsible party for the payment of fees associated with this service provider. PRA will reimburse the relevant IRB or Ethics Committee for fees in accordance with an invoice issued to PRA by the IRB or Ethics Committee. PRA will not reimburse Institution for central IRB or Ethics Committee fees incurred in connection with the Study.

4. Clinical Screen Failures

Sponsor will reimburse Institution for potential patients who fail clinical screening. Payment for clinical screen failures will be made per agreed upon fees in the Budget via invoice. Sites will also need to complete CRFs in the EDC (electronic data capture) for all clinical screen failure patients.

5. Unscheduled Visit/Assessments

Sponsor will reimburse Institution for assessments conducted during unscheduled visits. Payment for these procedures will be made per agreed upon fees in the Budget via invoice. Sites will also need to complete CRFs in the EDC for all unscheduled visits.

ALLEGATO B/ ANNEX B – Budget

VISIT TABLE

Combination Therapy					
Visit Name	Visit Cost Subtotal	Overhead at 0%	Total Cost Per Visit	Visit Quantity	Cumulative Visit Cost
Pre-Screening	233.00	0.00	233.00	1.00	233.00
Screening	676.00	0.00	676.00	1.00	676.00
Cycle 1, Day 1	732.00	0.00	732.00	1.00	732.00
Cycle 1, Day 8	404.00	0.00	404.00	1.00	404.00
Cycle 2, Day 1	732.00	0.00	732.00	1.00	732.00
Cycle 2, Day 8	404.00	0.00	404.00	1.00	404.00
Cycle 3, Day 1	762.00	0.00	762.00	1.00	762.00
Cycle 3, Day 8	404.00	0.00	404.00	1.00	404.00
Cycle 4, Day 1	520.00	0.00	520.00	1.00	520.00
Cycle 5, Day 1	762.00	0.00	762.00	1.00	762.00
Cycle 6, Day 1	520.00	0.00	520.00	1.00	520.00
Cycle 7, Day 1	755.00	0.00	755.00	1.00	755.00
Cycle 8+, Day 1 (even cycles)	436.00	0.00	436.00	1.00	436.00
Cycle 9+, Day 1 (odd cycles)	470.00	0.00	470.00	1.00	470.00
End of Treatment	487.00	0.00	487.00	1.00	487.00
Long Term FU (if in clinic - Q2M)	118.00	0.00	118.00	3.00	354.00
Long Term FU (phone / video / email - Q2M)	89.25	0.00	89.25	3.00	267.75
Combo (Cohort 1a & 2) - Total Cost per Patient (incl. Screen, 8 Cycles, EOT, 3 LTFU):					8,181.00
Conditional Visits					
Unscheduled Visit	411.00	0.00	411.00	1.00	411.00

Monotherapy					
Visit Name	Visit Cost Subtotal	Overhead at 0%	Total Cost Per Visit	Visit Quantity	Cumulative Visit Cost
Pre-Screening	233.00	0.00	233.00	1.00	233.00
Screening	676.00	0.00	676.00	1.00	676.00
Cycle 1, Day 1	648.00	0.00	648.00	1.00	648.00
Cycle 1, Day 8	404.00	0.00	404.00	1.00	404.00
Cycle 2, Day 1	648.00	0.00	648.00	1.00	648.00
Cycle 2, Day 8	404.00	0.00	404.00	1.00	404.00
Cycle 3, Day 1	678.00	0.00	678.00	1.00	678.00
Cycle 3, Day 8	404.00	0.00	404.00	1.00	404.00
Cycle 4, Day 1	436.00	0.00	436.00	1.00	436.00
Cycle 5, Day 1	678.00	0.00	678.00	1.00	678.00
Cycle 6, Day 1	436.00	0.00	436.00	1.00	436.00
Cycle 7, Day 1	671.00	0.00	671.00	1.00	671.00
Cycle 8+, Day 1 (even cycles)	436.00	0.00	436.00	1.00	436.00
Cycle 9+, Day 1 (odd cycles)	470.00	0.00	470.00	1.00	470.00
End of Treatment	487.00	0.00	487.00	1.00	487.00
Long Term FU (if in clinic - Q2M)	118.00	0.00	118.00	3.00	354.00
Long Term FU (phone / video / email - Q2M)	89.25	0.00	89.25	3.00	267.75
Monotherapy (Cohort 1b) - Total Cost per Patient (incl. Screen, 8 Cycles, EOT, 3 LTFU):					7,593.00
Conditional Visits					
Unscheduled Visit	411.00	0.00	411.00	1.00	411.00

Allegato 1

Screening Failure(s)	Screen Failures will be paid per procedure up to the amount of the procedures completed for the Screening Visit; Screen failures will be paid on a 1:1 ratio [i.e. PRA will pay for 1 SF (for patient that is deemed SF after the Screening visit) per 1 enrolled patient]. No cap on Pre-Screen Fail patients
Unscheduled Visit(s)	Base cost for Unscheduled Visit is inclusive of PI, SC, Data Entry, AE, CM, Physical Exam, Hematology, Chemistry, and Urinalysis. Any additional procedures performed will require an invoice at the rates specified in the Exhibit B Budget.
Maximum Screening Failure Success ratio	1:1 ratio (one screen fail allowable per screen success)



A handwritten signature in red ink, consisting of stylized, cursive letters, likely representing the initials 'R' and 'H'.

Allegato 1

Invoiceable Name***	Selected Cost	Overhead at 0%	Total Cost	Considerations
Fresh Tumor Tissue	152.00	0.00	152.00	Upon Invoice; for pre-screening, only if archived sample not available. At
Tumor Tissue Sample Handling (for fresh or archived)	12.00	0.00	12.00	Screening, only if not collected at Pre-Screening. During treatment period,
ctDNA (Local - for Pre-Screening only)	131.00	0.00	131.00	Upon invoice; if analyzed at the Pre-Screening visit
PD-L1 (Local)	210.00	0.00	210.00	Upon invoice; if analyzed locally prior to or at Pre-Screening
Follow-up (Abbreviated / Symptom-Directed) Physical Exam, includes vital signs	66.00	0.00	66.00	Upon invoice; If procedure is not a covered benefit for patient, supporting denial documentation required prior to reimbursement.
Serum Pregnancy Test	22.00	0.00	22.00	Upon receipt; Only for WOCBP. Additional pregnancy testing may be necessary if required by local practices or regulations, or if potential
Urine Pregnancy Test	17.00	0.00	17.00	
Hematology	10.00	0.00	10.00	Upon invoice; If procedure is not a covered benefit for patient, supporting denial documentation required prior to reimbursement. Additional
Chemistry panel	48.00	0.00	48.00	assessments of any laboratory parameters may be performed according to standard of care or as clinically indicated. For C1D1, not required if
Chemistry - Lipase	15.00	0.00	15.00	assessment is performed within 7 days before 1st dose.
Chemistry - Creatine Kinase (CK)	31.00	0.00	31.00	
Thyroid Function Test - Thyroid stimulating hormone	34.00	0.00	34.00	
Urinalysis (incl. urine protein)	7.00	0.00	7.00	
Triiodothyronine (T3)	15.00	0.00	15.00	Upon invoice, if Thyroid stimulating hormone results are abnormal
Free thyroxine (FT4)	15.00	0.00	15.00	Upon invoice, if Thyroid stimulating hormone results are abnormal
Single 12-Lead ECG	50.00	0.00	50.00	Upon invoice; if clinically indicated outside of visit schedule
Triplicate ECGs	50.00	0.00	50.00	Upon invoice; if clinically indicated outside of visit schedule.
Venipuncture for ctDNA, PK, and PD (for central labs)	42.00	0.00	42.00	Upon invoice; if clinically indicated outside of visit schedule.
Specimen Handling to Central labs (ctDNA, PK, PD)	28.00	0.00	28.00	Upon invoice; if clinically indicated outside of visit schedule.
Re-Consent Fee	46.00	0.00	46.00	Upon invoice; For patients for whom KRAS mutation status is not confirmed may continue study participation after being informed of the 2nd test result
ECHO	120.00	0.00	120.00	Upon Invoice; for Screening, Cycle 5, and Cycle 9
MUGA	306.00	0.00	306.00	
CT scan w/ Contrast for Chest	180.00	0.00	180.00	To be performed at screening (28-D window allowed) and every 6 weeks from Cycle 1 Day 1 (± 10-day window for all other assessments except screening) until week 49 (~12 months) and then every 12 weeks.
CT scan w/ Contrast for Abdomen, Pelvis	520.00	0.00	520.00	
MRI scan w/ Contrast for Abdomen	701.00	0.00	701.00	
MRI scan w/ Contrast for Pelvis	549.00	0.00	549.00	
Whole Body Bone Scan	300.00	0.00	300.00	
Whole Body PET Scan	1,636.00	0.00	1,636.00	
Whole Body PET / CT Scan	2,150.00	0.00	2,150.00	
CT scan w/ Contrast for Brain	292.00	0.00	292.00	
Brain MRI Without & With Contrast	712.00	0.00	712.00	Upon invoice; required for Screening. For On-Study: Lesions known or
RECIST	81.00	0.00	81.00	Upon Invoice; starting at Cycle 9
Patient Reimbursement (per visit, inclusive of meals, parking, mileage, etc.)	22.00	0.00	22.00	Upon invoice; applicable for on site visits only
Creatine Kinase (CK) (CPK); Isoenzymes	42.00	0.00	42.00	Upon invoice; if Creatine Kinase results are elevated
Site Coordination fee for sponsor-contracted HHP	84.00	0.00	84.00	Upon invoice; if applicable for site coordination of a sponsor-contracted HHP
IV Infusion up to 1 hour (Pembrolizumab)	34.00	0.00	34.00	Upon invoice; Pembro is administered Q3W, and may change to Q6W after 9 months, at the discretion of the Investigator and in accordance with the local product label. Dosing is for 24 months.
Pharmacy dispense (Pembrolizumab)	50.00	0.00	50.00	
0	0.00	0.00	0.00	0.00
0	0.00	0.00	0.00	0.00

Allegato 1

Site Administrative Fee Name	Total Cost
Startup Fee	1,083.00
Pharmacy Startup Fee	561.00
Archiving/Document Storage Fee	400.00

A handwritten signature in dark ink, consisting of stylized, cursive letters, likely representing the initials 'JR'.

COMBO

Procedure Name	Selected Cost	On-Site-Visits**														End of Treatment	LTFU		Conditional
		Pre-Screening	Screening	Cycle 1, Day 1	Cycle 1, Day 8	Cycle 2, Day 1	Cycle 2, Day 8	Cycle 3, Day 1	Cycle 3, Day 8	Cycle 4, Day 1	Cycle 5, Day 1	Cycle 6, Day 1	Cycle 7, Day 1	Cycle 8+, Day 1 (even cycles)	Cycle 9+, Day 1 (odd cycles)		Long Term FU (if in clinic - Q2M)	Long Term FU (phone / video / email Q2M)	
Informed Consent	32.00		32.00																
Informed Consent for Tumor Pre-screening	87.00	87.00																	
Inclusion/Exclusion Criteria	22.00		22.00																
Fresh Tissue Biopsy	152.00	Invoice																	
Tumor Tissue Sample Handling (for Tumor Genetic Testing)	12.00	Invoice	Invoice																
ECOG Performance Status	16.00		16.00																
Initial Physical exam, includes demographics, medical history,	96.00		96.00																
Follow-up (Full) Physical exam, Includes Vital Signs	85.00															85.00			
Follow-up (Abbreviated / Symptom-Directed) Physical Exam,	66.00			66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00	66.00				66.00
Serum Pregnancy Test	22.00	Invoice														Invoice			Invoice
Urine Pregnancy Test	17.00	Invoice														Invoice			Invoice
Hematology	10.00		10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00			10.00
Chemistry panel *	48.00		48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00			48.00
Chemistry - Lipase	15.00		15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00			15.00
Chemistry - Creatine Kinase (CK)	31.00		31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00			31.00
Thyroid Function Test - Thyroid stimulating hormone	34.00		34.00					34.00			34.00		34.00		34.00	34.00			34.00
Urinalysis (incl. urine protein)	7.00		7.00					7.00			7.00								7.00
Single 12-Lead ECG	50.00		50.00													50.00			50.00
Triplicate ECGs	50.00			100.00		100.00		50.00			50.00		50.00						
ctDNA (Local - for Pre-Screening only)	131.00	Invoice																	
PD-L1 (Local)	210.00	Invoice																	
Venipuncture for ctDNA, PK, and PD Pharmacodynamic (for	42.00			84.00		84.00		42.00			42.00		42.00						
Specimen Handling to Central labs (ctDNA, PK, PD- Pharmacodynamic)	28.00	28.00		28.00		28.00		28.00			28.00		28.00						
ECHO	120.00	Invoice									Invoice					Invoice			
MUGA	306.00	Invoice									Invoice					Invoice			
Disease Evaluation	Invoice	Invoice						Invoice			Invoice		Invoice			Invoice			
RECIST	81.00		81.00					81.00			81.00		81.00			81.00			
Adverse Events/SAE	17.00		17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00				17.00
Concomitant Medications	19.00		19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00			19.00
MRTX849 Reconciliation	9.00		9.00			9.00		9.00		9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00			
IV Infusion up to 1 hour (Pembrolizumab)	34.00		34.00			34.00		34.00		34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00			
Phone/Video Call	20.00																		
	0.00																		
Per Patient Activity Totals:		115.00	478.00	461.00	206.00	461.00	206.00	491.00	206.00	249.00	491.00	249.00	484.00	215.00	249.00	289.00	0.00	20.00	213.00

Handwritten signature

Allegato 1

Non-Procedure Name	Selected Cost	Pre-Screening	Screening	Cycle 1, Day 1	Cycle 1, Day 8	Cycle 2, Day 1	Cycle 2, Day 8	Cycle 3, Day 1	Cycle 3, Day 8	Cycle 4, Day 1	Cycle 5, Day 1	Cycle 6, Day 1	Cycle 7, Day 1	Cycle 8+, Day 1 (even cycles)	Cycle 9+, Day 1 (odd cycles)	End of Treatment
Pharmacy dispense (MRTX849)	23.00			23.00		23.00		23.00		23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	
Pharmacy dispense (Pembrolizumab)	50.00			50.00		50.00		50.00		50.00	50.00	50.00	50.00	Invoice	Invoice	
Physician's Fee Per Visit	119.00	59.50	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00
Study Coordinator Fee Per Visit	41.00	20.50	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00
Data Entry, Key punch	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00
	0.00															
Per Patient Other Direct Cost Totals:		118.00	198.00	271.00	198.00	271.00	198.00	271.00	198.00	271.00	271.00	271.00	271.00	221.00	221.00	198.00

Long Term FU (if in clinic - Q2M)	Long Term FU (phone / video / email Q2M)
59.50	29.75
20.50	20.50
38.00	19.00
118.00	69.25

Unscheduled Visit
119.00
41.00
38.00
198.00

	Pre-Screening	Screening	Cycle 1, Day 1	Cycle 1, Day 8	Cycle 2, Day 1	Cycle 2, Day 8	Cycle 3, Day 1	Cycle 3, Day 8	Cycle 4, Day 1	Cycle 5, Day 1	Cycle 6, Day 1	Cycle 7, Day 1	Cycle 8+, Day 1 (even cycles)	Cycle 9+, Day 1 (odd cycles)	End of Treatment
Visit Cost Subtotal	233.00	676.00	732.00	404.00	732.00	404.00	762.00	404.00	520.00	762.00	520.00	755.00	436.00	470.00	487.00
Overhead at 0%	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total Cost Per Visit	233.00	676.00	732.00	404.00	732.00	404.00	762.00	404.00	520.00	762.00	520.00	755.00	436.00	470.00	487.00
Visit Quantity	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Cumulative Visit Cost	233.00	676.00	732.00	404.00	732.00	404.00	762.00	404.00	520.00	762.00	520.00	755.00	436.00	470.00	487.00
Combo (Cohort 1a & 2) - Total Cost per Patient (incl. Screen, 8 Cycles, EOT, 3 LTRU):		8,181.00													

Long Term FU (if in clinic - Q2M)	Long Term FU (phone / video / email Q2M)
118.00	89.25
0.00	0.00
118.00	89.25
3.00	3.00
354.00	267.75

Unscheduled Visit
411.00
0.00
411.00
1.00
411.00

Allegato 1
MONOTHERAPY

A handwritten signature in red ink, consisting of stylized, cursive letters, likely representing the initials 'H' and 'R'.

	Procedural
	Information
	Informed
	Inclusion
	Fresh
	Turnover
	ECO
	Initial
	historical
	Follow
	Exam
	Service
	Urine
	Hem
	Chem
	Chem
	Chem
	Thyroid
	Urine
	Sing
	Triph
	ctDNA
	PD-L
	Ven
	cent
	Spec
	Phar
	ECH
	MUG
	Dise
	RECI
	Adve
	Conc
	MRT
	Phon
	Non-
	Phar
	Phys
	Stud
	Data
	Mon
	39

[illegible]

Long Term FU (if in clinic - Q2M)	Long Term FU (phone / video / email - Q2M)
59.50	29.75
20.50	20.50
38.00	19.00
118.00	69.25

Long Term FU (if in clinic - Q2M)	Long Term FU (phone / video / email - Q2M)
118.00	89.25
0.00	0.00
118.00	89.25
3.00	3.00
354.00	267.75

Unscheduled Visit	
	119.00
	41.00
	38.00
	198.00

Unscheduled Visit	
	411.00
	0.00
	411.00
	1.00
	411.00



Allegato C	Annex C
• 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;	• Personal data - any information relating to an identified or identifiable natural person ("data subject"); an identifiable natural person is one who can be identified, directly or indirectly, by specific reference to an identifier such as name, identification number, location data, online identifier or one or more characteristic elements of their physical, physiological, genetic, psychic, economic, cultural or social identity;
• 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;	• Processing - any operation or set of operations performed with or without the aid of automated processes and applied to personal data or sets of personal data, such as collection, recording, organisation, structuring, storage, adaptation or modification, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or any other form of provision, comparison or interconnection, restriction, cancellation or destruction;
• 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;	• Pseudonymisation - the processing of personal data in such a way that the data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is stored separately and subject to technical and organisational measures intended to ensure that such personal data is not attributed to an identified or identifiable natural person;
• Titolare del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;	• Data Controller - the natural or legal person, public authority, service or other body which, individually or collectively with others, determines the purposes and means for the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by European Union or Member State law, the data controller or the specific criteria applicable to the designation thereof may be determined by Union or Member State law;
• 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;	• Data Processor - the natural or legal person, public authority, service or other body that processes personal data on behalf of the data controller;
• Consenso dell'interessato - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso,	• Consent of the data subject - any free, specific, informed and unequivocal expression of the data subject's will, with which said data subject assents to the processing of their personal data by means

mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;	of an unequivocal statement or positive action;
• 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;	• Personal data breach - a security breach that accidentally or unlawfully results in the destruction, loss, modification, unauthorised disclosure of or access to personal data transmitted, stored or otherwise processed;
• 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;	• Health data - personal data relating to the physical or mental health of a natural person, including the provision of healthcare services, which reveal information relating to his/her health;
• 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;	• Genetic data - personal data relating to hereditary or acquired genetic characteristics of a natural person, which provide unambiguous information on the physiology or health of said natural person, and which are specifically obtained from analysis of a biological sample of the natural person in question;
• Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;	• Biological sample - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;
• Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;	• Sponsor - the person, company, institution or body that assumes responsibility for initiating, managing and/or financing a clinical trial;
• CRO – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;	• CRO – Contract research organisation to which Sponsor may entrust part or all of its competence in terms of clinical trials;
• Monitor – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;	• Monitor – the person responsible for monitoring the Trial, appointed by the Sponsor/CRO;
• Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.	• Auditor – the person responsible for verifying the proper conduction of the Trial, as an integral part of the quality assurance, appointed by the Sponsor/CRO.