

<b>DELIBERAZIONE N. 3 DEL 09/01/2023</b>	
<p><b>OGGETTO:</b> AUTORIZZAZIONE PER LO SVOLGIMENTO PRESSO LA UOC DI ONCOLOGIA MEDICA 2 DELL'ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA DELLO STUDIO PM1183-C-008-21 DAL TITOLO: "STUDIO DI FASE III, RANDOMIZZATO, MULTICENTRICO, IN APERTO TESO A VALUTARE LURBINECTEDINA IN MONOTERAPIA O LURBINECTEDINA IN COMBINAZIONE CON IRINOTECANO RISPETTO ALLA SCELTA DELLO SPERIMENTATORE (TOPOTECANO O IRINOTECANO) IN PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE RECIDIVANTE (SCLC) (STUDIO LAGOON)" ED APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON LA SYNEOS HEALTH UK LIMITED IN NOME E PER CONTO DELLA Pharma Mar S.A, PROMOTORE DELLO STUDIO.  <b>RESPONSABILE:</b> Dr. Federico CAPPUZZO                  Eudract Number: 2021-004471-13                  Registro Sperimentazioni: 1712/22</p>	
Esercizi/o - Centri/o di costo - - <b>Importo presente Atto: € -</b> - <b>Importo esercizio corrente: € -</b> Budget - <b>Assegnato: € -</b> - <b>Utilizzato: € -</b> - <b>Residuo: € -</b> <b>Autorizzazione n°: -</b> Servizio Risorse Economiche: <b>Giovanna Evangelista</b>	<b>STRUTTURA PROPONENTE</b>  <b>UOSD Servizio Amministrativo Ricerca</b>  Il Dirigente Responsabile  <b>Ottavio Latini</b>   Responsabile del Procedimento  <b>Cecilia Ciacchella</b>  L'Estensore  <b>Cecilia Ciacchella</b>  Proposta n° DL-1019-2022
<b>PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO</b>  Positivo  Data 09/01/2023  <b>IL DIRETTORE SANITARIO</b> <b>Ermete Gallo</b>	<b>PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO</b>  Positivo  Data 09/01/2023  <b>IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO</b> <b>Laura Figorilli</b>

Parere del Direttore Scientifico IRE **Gennaro Ciliberto** data 14/12/2022 Positivo

Parere del Direttore Scientifico ISG **Aldo Morrone** data 14/12/2022 Positivo

La presente deliberazione si compone di n° 12 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale:

ALLEGATO 1 - Contratto di N. 50 pagine

***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 Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288 recante norme sul riordino il decreto del Ministero Sanità del 15 luglio 1997 di recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- Vista la Legge Regionale del 23 gennaio 2006, n. 2 recante norme sulla disciplina transitoria degli IRCCS di diritto pubblico non trasformati in fondazioni, ai sensi del Decreto Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288;
- 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 13.09.2012, 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 12.06.2013 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 7 giugno 2022 è pervenuta al Comitato Etico Centrale degli IRCCS Lazio - Sezione IFO - Fondazione Bietti, da parte della Syneos Health Italy S.R.L., per conto del Promotore Pharma Mar S.A., la richiesta di parere per lo svolgimento dello studio PM1183-C-008-21 dal titolo: “Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto teso a valutare lurbinectedina in monoterapia o lurbinectedina in combinazione con irinotecano rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) (studio LAGOON)” ;
- che lo studio di cui trattasi, annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n. 1712/22, si svolgerà presso la U.O.C. di Oncologia Medica 2 dell’Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, sotto la responsabilità del Dott. Federico Cappuzzo;

che lo studio è stato registrato nell'Osservatorio della Sperimentazione Clinica dell'AIFA con il numero Eudract Number 2021-004471-13;

**Preso atto** che il Comitato Etico Centrale degli IRCCS Lazio Sezione IFO - Fondazione Bietti, nella seduta del 21 giugno 2022, ha espresso Parere Unico 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 degli I.F.O.;

che in data 17 agosto 2022 AIFA, in qualità di Autorità Competente ha rilasciato l'autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione LAGOON;

**Tenuto presente** che si tratta di uno studio fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto con lo scopo di determinare se vi è una differenza in termini di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) tra lurbinectedina in monoterapia (Gruppo A) e la combinazione di lurbinectedina con irinotecano (Gruppo B) rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) (Gruppo C) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (Small Cell Lung Cance, SCLC) recidivante dopo l'insuccesso di un precedente regime di chemioterapia contenente platino;

**Tenuto conto** che la Syneos Health ha versato agli IFO la quota degli oneri di istruttoria dell'importo di € 4.000,00 (duemila/00) IVA esente, al fine di ottenere la valutazione dello studio da parte del Comitato Etico, come da reversale n. Bolletta n.3357 del 20.04.22 in relazione alla quale gli I.F.O. hanno emesso fattura n. 27 del 10.05.2022;

**Tenuto conto** che il Dr. Federico Cappuzzo, Direttore 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;

**Vista** la proposta di accordo inviata dalla Syneos Health Italy Srl, CRO dello studio, negoziata con il Clinical Trials Center degli IFO e finalizzata il 24 novembre 2022;

**Tenuto presente** che presso il la UOC di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena è previsto l'arruolamento di circa 3 pazienti, ed essendo uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo, il numero dei pazienti potrà variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro e fino al raggiungimento del numero massimo di 705 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale, previsti dal Protocollo;

che lo studio LAGOON avrà una durata di circa 39 mesi e si prevede avrà termine entro il 1 luglio del 2025;

**Preso atto** che Il Promotore ha stipulato adeguata polizza assicurativa (n. n. IT00026359LI, con la Compagnia XL Insurance Company SE) 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;

- Tenuto conto      che il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Lurbinectedin) 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 (esclusa la premedicazione), ogniquale volta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione, nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione;
- Rilevato            che il Promotore si impegna a rendere disponibile il farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, ai sensi del D. M. 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", 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;
- Tenuto conto      che la CRO, per conto del Promotore, si impegna a corrispondere per paziente eleggibile, valutabile che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, gli importi di seguito indicati e dettagliati nel Budget (Allegato "A" parte 1) che forma parte integrante del contratto:
- **€ 7.560,30 (settemilacinquotosessanta/30) + IVA** (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo A (Lurbinectedin);
  - **€ 10.785,10 (diecimilasettecentoottantacinque/10) + IVA** (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo B (Lurbinectedin più Irinotecan);
  - **€ 12.051,12 (dodicimilacinquantuno/12) + IVA** (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan IV);
  - **€ 5.772,74 (cinquemilasettecentosettantadue/74) + IVA** (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan Orale);
  - **€ 8.067,22 (ottomilasessantasette/22) + IVA** (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo C (Irinotecan);
- che gli importi di cui sopra sono comprensivi di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate;
- Rilevato            che 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;
- Tenuto conto      che tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competen-

te e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore /CRO in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile;

- Tenuto conto** che la CRO provvederà, inoltre, a rimborsare agli IFO i costi ragionevoli risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già compresi dai compensi specificati nel Budget, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente nella Sperimentazione ed a condizione che tali attività ed i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso;
- Preso atto** che in data 21 novembre 2022 l'Ufficio Privacy IFO ha comunicato l'esito della revisione effettuata dal DPO, relativamente agli articoli privacy del contratto per lo svolgimento dello studio PM1183-C-008-21, il quale non ha rilevato criticità;
- 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 PM1183-C-008-21 dal titolo: "Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto teso a valutare lurbinectedina in monoterapia o lurbinectedina in combinazione con irinotecano rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) (studio LAGOON)", annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n.1712/22;
- di approvare e sottoscrivere l'accordo con la Syneos Health UK Limited, in nome e per conto della Pharma Mar S.A, Promotore della sperimentazione, per lo svolgimento dello Studio LAGOON nel testo che, allegato al presente provvedimento, ne forma parte integrante e sostanziale;
- Attestato** che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005;

### **Propone**

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

di autorizzare l'esecuzione della sperimentazione PM1183-C-008-21 dal titolo: "Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto teso a valutare lurbinectedina in monoterapia o lurbinectedina in combinazione con irinotecano rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) (studio LAGOON)", presso la U.O.C. di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, sotto la responsabilità del Dott. Federico Cappuzzo ed annotato sul Registro delle Sperimentazioni degli IFO con il n. 1712/22;

di approvare e sottoscrivere con la Syneos Health UK Limited, in nome e per conto della Pharma Mar S.A, Promotore dello studio, il relativo accordo, secondo lo schema che, allegato al presente provvedimento, ne forma parte integrante e sostanziale;

di prendere atto che il Dr. Federico Cappuzzo, Direttore 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 Lagoon;

di prendere atto che presso il la UOC di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena è previsto l'arruolamento di circa 3 pazienti, ed essendo uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo, il numero dei pazienti potrà variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro e fino al raggiungimento del numero massimo di 705 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale, previsti dal Protocollo;

di prendere atto che lo studio LAGOON avrà una durata di circa 39 mesi e terminerà entro il 1 luglio del 2025;

di prendere atto che il Promotore ha stipulato adeguata polizza assicurativa (n. n. IT00026359LI, con la Compagnia XL Insurance Company SE) 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 accettare dal Promotore la fornitura gratuita, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, dei prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (lurbinectedin) e gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro (esclusa la premedicazione), ogniqualvolta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione, nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione;

di prendere atto che il Promotore si impegna a rendere disponibile il farmaco oggetto della Sperimentazione clinica al termine della stessa, oltre il periodo di osservazione, ai sensi del D. M. 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", 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;

di accettare dalla CRO, per conto del Promotore, per paziente eleggibile, valutabile che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, gli importi di seguito

indicati e dettagliati nel Budget (Allegato “A” parte 1) che forma parte integrante del contratto:

- € **7.560,30 (settemilacinquosessanta/30)** + IVA (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo A (Lurbinectedin);
- € **10.785,10 (diecimilasettecentoottantacinque/10)** + IVA (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo B (Lurbinectedin più Irinotecan);
- € **12.051,12 (dodicimilacinquantuno/12)** + IVA (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan IV);
- € **5.772,74 (cinquemilasettecentosettantadue/74)** + IVA (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan Orale);
- € **8.067,22 (ottomilasessantasette/22)** + IVA (se applicabile) per paziente arruolato nel Gruppo C (Irinotecan)

di prendere atto che gli importi di cui sopra sono comprensivi di tutte le spese sostenute dall’Ente per l’esecuzione della Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate;

di prendere atto che gli esami di laboratorio/strumentali, indicati nell’ Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull’Ente in quanto effettuati centralmente;

di accettare che tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall’Autorità Competente e come dettagliato nell’ Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore/CRO in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile;

di accettare che la CRO provvederà, inoltre, a rimborsare i costi ragionevoli risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già compresi nei compensi specificati nel Budget, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente nella Sperimentazione ed a condizione che tali attività ed i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso;

di prendere atto della comunicazione del 21 novembre 2022 da parte dell’Ufficio Privacy IFO, circa l’esito della revisione effettuata dal DPO relativamente agli articoli privacy del contratto dello studio PM1183-C-008-21, dove non sono state rilevate criticità;

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 PER LO SVOLGIMENTO PRESSO LA UOC DI ONCOLOGIA MEDICA 2 DELL'ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA DELLO STUDIO PM1183-C-008-21 DAL TITOLO: "STUDIO DI FASE III, RANDOMIZZATO, MULTICENTRICO, IN APERTO TESO A VALUTARE LURBINECTEDINA IN MONOTERAPIA O LURBINECTEDINA IN COMBINAZIONE CON IRINOTECANO RISPETTO ALLA SCELTA DELLO SPERIMENTATORE (TOPOTECANO O IRINOTECANO) IN PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE RECIDIVANTE (SCLC) (STUDIO LAGOON)" ED APPROVAZIONE DEL CONTRATTO CON LA SYNEOS HEALTH UK LIMITED IN NOME E PER CONTO DELLA*

<i>Pharma</i>	<i>Mar</i>	<i>S.A,</i>	<i>PROMOTORE</i>	<i>DELLO</i>	<i>STUDIO.</i>
<i>RESPONSABILE:</i>		<i>Dr:</i>	<i>Federico</i>		<i>CAPPUZZO</i>
<i>Eudract</i>			<i>Number:</i>		<i>2021-004471-13</i>
<i>Registro</i>			<i>Sperimentazioni:</i>		<i>1712/22</i>

*" 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

<p><b>CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI "Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto teso a valutare lurbinectedina in monoterapia o lurbinectedina in combinazione con irinotecano rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) (studio LAGOON)"</b></p>	<p><b>CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS "A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Lurbinectedin Single-Agent or Lurbinectedin in Combination with Irinotecan versus Investigator's Choice (Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients (LAGOON Trial)"</b></p>
TRA	BETWEEN
<p>IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via Elio Chianesi, 53 – 00144 Roma C.F. 02153140583 e P. IVA n01033011006, in persona del, Prof. Gennaro Ciliberto, in qualità di Direttore Scientifico IRE, giusta delega del 17/04/2019 del Direttore Generale</p>	<p>IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri (hereinafter the "Entity"), headquartered in Via Elio Chianesi, 53 – 00144 Roma, tax code 02153140583 and VAT no. 01033011006, through its Prof. Gennaro Ciliberto in the capacity of Scientific Director IRE Prof. Gennaro Ciliberto, duly delegated on 17 April 2019 by the Managing Director</p>
E	AND
<p>Syneos Health UK Limited, con sede legale in Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire GU14 7BF, UK, C.F. e P.IVA n. GB806650142, in persona del Legale Rappresentante, Dr.ssa Cassandra Scalabrelli in qualità di Procuratore, comprese le sue affiliate, sussidiarie, e specificamente la sua società madre Syneos Health, LLC (d'ora innanzi la "CRO"), che agisce quale appaltatore indipendente nell'interesse di Pharma Mar S.A. (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea delega conferita in data 06 Aprile 2022</p>	<p>Syneos Health UK Limited, headquartered in Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire GU14 7BF, UK, tax code and VAT no. GB806650142, through its Legal Representative, Dr. Cassandra Scalabrelli acting as Attorney, including its affiliates, subsidiaries, and specifically its parent company Syneos Health, LLC (hereinafter the "CRO"), acting as independent contractor in the interests of Pharma Mar S.A. (hereinafter the "Sponsor"), by virtue of the Letter of Authorisation granted on 06 April 2022</p>
<p>di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"</p>	<p>hereinafter individually/collectively "the Party/the Parties"</p>
Premesso che:	Whereas:
<p>- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto teso a valutare lurbinectedina in monoterapia o lurbinectedina in combinazione con irinotecano rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) in pazienti con</p>	<p>- the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Lurbinectedin Single-Agent or Lurbinectedin in Combination with Irinotecan versus Investigator's Choice (Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small Cell Lung Cancer (SCLC)</p>



## ALLEGATO 1

<p>carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) (studio LAGOON)" (di seguito "<b>Sperimentazione</b>"), avente ad oggetto il Protocollo versione n. 2.0 del PM1183-C-008-21e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "<b>Protocollo</b>"), codice EudraCT n. 2021-004471-13 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Dott. Federico Cappuzzo, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "<b>Sperimentatore principale</b>"), presso la U.O.C. Oncologia Medica 2 dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena degli I.F.O. (di seguito "<b>Centro di sperimentazione</b>");</p>	<p>Patients (LAGOON Trial)" (the "<b>Trial</b>"), relating to the Protocol version no. 2.0 of PM1183-C-008-21 as amended, duly approved (the "<b>Protocol</b>"), EudraCT code no. 2021-004471-13 at the Entity, under the responsibility of Dr. Federico Cappuzzo, as the Scientific Director of the Trial covered by this Agreement (the "<b>Principal Investigator</b>"), at U.O.C. Oncologia Medica 2 of the Istituto Nazionale Tumori Regina Elena I.F.O. (the "<b>Trial Centre</b>");</p>
<p>- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Jose Antonio Lopez-Vilariño. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente. Pertanto, il referente scientifico uscente sarà sostituito con un entrante il quale risponderà ai medesimi obblighi in ambito di corretto trattamento dei dati personali secondo i dettati del GDPR;</p>	<p>- the Sponsor has appointed Dr. Jose Antonio Lopez-Vilariño as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact for the part under its responsibility, by giving written notice to the Entity. Therefore, the outgoing scientific referent will be replaced with an entrant who will respond to the same obligations in the field of correct processing of personal data according to the dictates of the GDPR;</p>
<p>- 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;</p>	<p>- the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is a suitable facility for the Trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;</p>
<p>- lo Sperimentatore principale e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "<b>Co-sperimentatori</b>") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;</p>	<p>- the Principal Investigator and the healthcare staff playing any part in the Trial under the supervision of the Investigator (the "<b>Co-investigators</b>") are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with current legislation regarding the conflict of interest;</p>
<p>- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture;</p>	<p>- except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial at its own facilities;</p>

## ALLEGATO 1

- l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;	- the Entity has the equipment necessary to execute the Trial in accordance with the Protocol;
- il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA (di seguito " <b>Autorità Competente</b> "), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 (" <b>Decreto Balduzzi</b> "), 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 filed, by the legal deadline, an application for authorisation of the Trial with AIFA (the " <b>Competent Authority</b> ") by virtue of Italian Legislative Decree no. 158 of 13 September 2012 (" <b>Balduzzi Decree</b> "), converted by Law no. 189 of 8 November 2012;
- in data_21 giugno 2022_, il Comitato Etico Centrale IRCCS Lazio, competente e coordinatore in Italia per lo Sperimentazione ha espresso Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione presso l'Ente;	- on 21 June 2022, the competent coordinating Central Ethics Committee IRCCS Lazio for the Trial in Italy expressed a favourable Single Opinion for the carrying out of the Trial at the Entity;
- 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.	- in accordance with the Ministerial Decree of 14 July 2009 the Sponsor took out an insurance policy as described further in Article 8 below.
Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:	Now therefore, in consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:
<b>Art. 1 – Interezza del contratto</b>	<b>Art. 1 – Entire Agreement</b>
1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.	1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and all the annexes including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.
<b>Art. 2 - Oggetto</b>	<b>Art. 2 – Subject of the agreement</b>
2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.	2.1 The Sponsor hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.
2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e	2.2 The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws applicable to clinical drugs trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff

## ALLEGATO 1

deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.	involved in the Trial in any capacity.
2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.	2.3 The Trial shall also be conducted in accordance with the principles of the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Helsinki Declaration, the current rules of good clinical practice, and in accordance with the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.
2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.	2.4 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.
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 della Sperimentazione (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), con le modalità previste dall'art. 38 del Regolamento (UE) 536/2014, fermo restando l'obbligo di informare immediatamente il Comitato Etico, l'Autorità Competente ed i centri di sperimentazione, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa. Il Promotore, avuta comunicazione dallo sperimentatore di un evento avverso grave, comunica tempestivamente alla banca dati elettronica tutte le reazioni sospette avverse gravi e inattese nei termini di cui al comma 2 dell'art. 42 del Regolamento (UE) 536/2014, anche ai sensi del comma 3 mediante segnalazione.	2.5 The Sponsor and the Principal Investigator have an obligation to protect patients' safety and, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the Trial (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), in the manner provided for by Art. 38 of Regulation (EU) 536/2014, subject to the obligation to inform the Ethics Committee, the Competent Authority and the trial sites, immediately, as well as the participants to the Trial of any new events, the measures taken, and the program of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws. The Sponsor, having received communication from the Investigator of a serious adverse event, promptly communicates to the electronic database all serious and unexpected adverse reactions within the terms referred to in paragraph 2 of Art. 42 of the Regulation (EU) 536/2014, also pursuant to paragraph 3 through reporting.
2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 3 soggetti, con il limite del numero massimo di 705 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.	2.6 As the Trial involves the competitive enrolment of patients, the Entity expects to include approximately 3 patients, with a global maximum of 705 patients eligible for the Trial, and limited to the terms provided for by the Sponsor.
Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del	The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for



## ALLEGATO 1

<p>numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.</p>	<p>the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Centre, apart from patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will notify the Entity accordingly.</p>
<p>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 minimo di 25 anni decorrenti dalla data di emanazione del Report clinico. .</p> <p>A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.</p>	<p>2.7 The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the "<i>Trial Master File</i>") for the period of time specified in the applicable laws. The Entity agrees, as of the date of this Agreement, to keep the documentation for a period of minimum of 25 years from the date of issuance of the Clinical Report.</p> <p>At the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period.</p>
<p>2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, 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 normativa vigente e analoghi a quelli previsti dalla ISO 27001 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, i quali</p>	<p>2.8 The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of digitalisation (or dematerialisation) to conserve the documentation. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) No. 679/2016, the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said Regulation (EU) No. 679/2016 and shall carry out any security checks as required by the current legislation and similar to those required by ISO 27001 as amended to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation, who must be formally appointed as Data Processors pursuant to art. 28 GDPR with a specific appointment contract.</p>

## ALLEGATO 1

dovranno essere formalmente nominati Responsabili del trattamento ex art. 28 GDPR con apposito contratto di nomina.	
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 Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and by the Competent Authority.
2.10 L'Ente certifica che né l'Ente né lo Sperimentatore sono esclusi o limitati dallo svolgimento di ricerche cliniche ai sensi della legge applicabile. L'Ente accetta che l'Ente e lo Sperimentatore non utilizzeranno in alcun modo i servizi eseguiti da qualsiasi persona esclusa o limitata dalla conduzione di ricerche cliniche.	2.10 The Entity certifies that neither Entity nor the Investigator are debarred or restricted from conducting clinical trial research pursuant to applicable law. Entity agrees that Entity and Investigator will not use in any capacity the services performed by any person debarred or restricted from conducting clinical research.
<b>Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori</b>	<b>Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators</b>
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 anche in materia di trattamento dei dati personali e sicurezza delle informazioni dalla CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).	3.1 The Principal Investigator shall be supported in the execution of the Trial by the healthcare and non-healthcare personnel and by any contractors engaged by the Entity, as appointed by the Entity and operating under its responsibility for all aspects pertaining to this Trial, who are qualified to conduct the Trial, and who have previously received adequate training as provided for in the applicable laws, also with regard to the processing of personal data and information security by the /CRO and who have declared their willingness to take part in the Trial (the Co-investigators). Without affecting the foregoing, the definition of "Investigators" does not include any medical or non-medical personnel who perform their own institutional activities in the context of the Trial (for example hospital pharmacists who prepare the trial drugs).
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 their role by the applicable regulations on clinical drug trials.
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,	3.3 This Agreement is made between the Sponsor/CRO and the Entity. The Sponsor/CRO is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator and the Co-investigators, and

## ALLEGATO 1

restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.	is thus indemnified in respect of any claim that the personnel of the Entity involved in the Trial 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 In relation to the Trial, the Principal Investigator and the Co-investigators may not receive any direct or indirect compensation from the Sponsor/CRO, nor have any contact or dealings with the Sponsor/CRO or relations of any kind that are not of a technical or scientific nature.
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 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor/CRO in writing and indicate the name of a replacement. The named replacement must be approved by the Sponsor/CRO and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Trial, that they will accept the terms and conditions of this Agreement and that they will agree to respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Sponsor shall carry out 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 name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor/CRO may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.
3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, 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).	3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative in accordance with the current laws on clinical trials, and also in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the Italian enacting laws (legislative decree 196 of 30 June 2003 as amended by legislative decree 101 of 10 August 2018).
Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli	Consent shall also be provided for the processing of personal data in accordance with the current Italian



## ALLEGATO 1

<p>effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.</p>	<p>and EC laws on data protection as amended, and as outlined in Article 11 below.</p>
<p>3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione della Sperimentazione 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.</p>	<p>3.7 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor/CRO and to the Ethics Committee in relation to the progress of the Trial and shall promptly inform the Sponsor/CRO of any serious adverse events, subject to any other obligations to report to the Ethics Committee in accordance with current regulations, plus any other clinical information that is relevant to the Trial and indicated in the Protocol (e.g: pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.</p>
<p>3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.</p>	<p>3.8 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Trial in accordance with the highest standards of diligence.</p>
<p>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.</p>	<p>3.8.1 The Principal Investigator shall keep all of the Case Report Forms (CRF), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case they shall be delivered promptly in accordance with the GCP, by the date indicated in the trial Protocol.</p>
<p>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.</p>	<p>3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor/CRO by the date indicated in the Trial Protocol.</p>
<p>3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali <i>audit</i> promossi da Promotore/CRO e</p>	<p>3.8.3 To verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor/CRO and inspections by the Competent Authorities, including remote methods,</p>



## ALLEGATO 1

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.	provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.
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 Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing at the Trial Centre by the Sponsor/CRO and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial.
3.10 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.	3.9 The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection or audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorise the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the audit or inspection.
3.11 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.	3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.
3.12 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 Entity or the Sponsor guarantees that the biological samples (blood, urine, saliva etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from the patient (or the parent/legal guardian), to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of Legislative Decree no. 52 of 14 May 2019.
<b>Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali</b>	<b>Art. 4 - Trial Drugs and Materials</b>
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 (lurbinedin) e a fornire gratuitamente, gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre	4.1 The Sponsor shall provide the Entity, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of the pharmaceutical products relating to the Trial (i.e., lurbinectedin) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol free of charge, in accordance with Ministerial Decree of 21 December



## ALLEGATO 1

<p>2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro (esclusa la premedicazione), ogniquale volta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "<b>Medicinali Sperimentali</b>"), oltre che la terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusa, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione. Restano a carico dell'Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto. La ricezione e il tracciamento dei farmaci dovrà avvenire con la registrazione dei lotti. Il promotore si impegna 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.</p>	<p>2007, Annex 1, para. 3 Table I, including the drugs to be used in association or combination (except premedication), whenever the object of the Trial relates to such an association or combination (the "<b>Trial Drugs</b>"), as well as background therapy, that is the therapeutic standard for the pathology under investigation, if included, according to the trial protocol, in the comparison between the different therapeutic strategies being tested. Background therapies not included in the comparison therapeutic strategies remain the responsibility of the Entity. The receipt and tracking of drugs must take place with the registration of the batches. The Sponsor shall provide any other materials necessary for the execution of the Trial (the "Materials"). The quantities of Trial Drugs need to be adequate for the number of cases being treated. The quantities of Trial Drugs need to be adequate for the number of cases being treated.</p>
<p>4.2 Al ricorrere delle condizioni previste dalla normativa vigente in materia di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, con particolare riguardo al D. M. Salute del 7 settembre 2017, alla dichiarazione di Helsinki e alle buone prassi in materia di continuità terapeutica, il Promotore si impegna, laddove applicabile, a rendere disponibile gratuitamente Lurbinectedin al termine della sperimentazione ai sensi del D. M. 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto un beneficio clinico dal farmaco sperimentale, valutato in base al giudizio dello Sperimentatore principale. Nei pazienti con beneficio clinico il farmaco sarà proseguito fino a quando non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica. L'informazione della disponibilità all'accesso post-trial da parte dello Sponsor dovrà essere dichiarata nel protocollo della sperimentazione e, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki, resa palese ai partecipanti alla sperimentazione nei documenti di consenso.</p>	<p>4.2 Upon the occurrence of the conditions provided for by the current legislation on the therapeutic use of medicinal products undergoing clinical trials, with particular regard to the Ministerial Decree of 07SEP2017, the Declaration of Helsinki and good practices in the field of therapeutic continuity, the Sponsor undertakes, where applicable, to The Sponsor shall make available, wherever possible, the drugs for the clinical Trial pursuant to the Ministerial Decree of 07SEP2017 "Discipline of the therapeutic use of medicinal products undergoing clinical trials" after conclusion of the Trial, beyond the observation period, for any patients who have obtained clinical benefit from the clinical trial drug, assessed based on the judgment of the Principal Investigator. In patients with clinical benefit, the drug will be continued until is available through the ordinary dispensing channels, in order to ensure continuity of treatment. The information on the availability of the post-trial access by the Sponsor must be declared in the trial Protocol and, in accordance with the Declaration of Helsinki, made clear to the participants in the trial in the consent documents.</p>
<p>4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia dell'Ente che</p>	<p>4.3 The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor/CRO (to the pharmacy of the Entity, which will record</p>

## ALLEGATO 1

<p>provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.</p>	<p>them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations.</p>
<p>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).</p>	<p>4.4 The Trial Drugs shall be accompanied by an adequate transport note addressed to the pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator, and Trial Centre).</p>
<p>4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.</p>	<p>4.5 The Entity and the Principal Investigator shall use the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor exclusively in the context of, and to conduct the Trial. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Trial Drugs and Materials supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.</p>
<p>4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.</p>	<p>4.6 All expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion of the Trial will be collected by the Sponsor (or its representative) and will subsequently be disposed of at the Sponsor's expense.</p>
<p><b>Art. 5 - Comodato d'uso</b></p>	<p><b>Art. 5 - Loan</b></p>
<p>Non applicabile</p>	<p>Not applicable</p>
<p><b>Art. 6 - Corrispettivo</b></p>	<p><b>Art. 6 – Remuneration</b></p>
<p>6.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, per paziente eleggibile, valutabile e completato il trattamento sperimentale 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 € 7.560,30 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente arruolato nel Gruppo A (Lurbinectedin), € 10.785,10 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente arruolato nel Gruppo B (Lurbinectedin più Irinotecan), € 12.051,12 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan IV), € 5.772,74 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan Orale) e € 8.067,22 + IVA (<i>se applicabile</i>) per paziente arruolato nel Gruppo C (Irinotecan), come meglio</p>	<p>6.1 The remuneration, previously assessed by the Entity, agreed for each eligible, assessable patient whose treatment has been completed the experimental treatment according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Trial and the costs to cover all the related activities, is € 7,560.30 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient enrolled in Group A (Lurbinectedin), € 10,785.10 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient enrolled in Group B (Lurbinectedin plus Irinotecan), € 12,051.12+ VAT (<i>if applicable</i>) per patient enrolled in Group C (Topotecan IV), € 5,772.74 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient enrolled in Group C (Topotecan Oral) and € 8,067.22 + VAT (<i>if applicable</i>) per patient enrolled in Group C (Irinotecan), as specified in more detail in the Budget annexed in Annex A, Part 1.</p>

## ALLEGATO 1

dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).	
6.2 La CRO per conto del Promotore 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 CRO (on Sponsor's behalf) will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.
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 dalla CRO in base alle attività svolte.	The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget (Annex A), on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol, and in the presence of the duly completed CRF/eCRF duly compiled and validated by the CRO based on the activities carried out.
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 All the laboratory/instrument tests indicated in Annex A, required by the Protocol and approved by the Ethics Committee, will not burden the Entity as they will be carried out centrally.
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 /CRO in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.	All the laboratory/instrument tests and any other services or additional activities not covered by the price agreed per eligible patient, and requested by the Sponsor as approved by the Ethics Committee and Competent Authority and as detailed in Annex A Part 2, shall be reimbursed and invoiced by the Sponsor/CRO in addition to the price paid for each 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 Entity will not receive any remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to clinical drug trials. The Entity will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor/CRO, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under the terms of this Agreement, if not agreed with the Sponsor.
6.5 LaCRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente i costi ragionevoli risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri ( , , non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai	6.5 The CRO shall also reimburse the Entity with the reasonable costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the

## ALLEGATO 1

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.	above payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the Trial. The reimbursement will only be paid on condition that such activities and costs have been properly communicated, with justification, and have been documented in writing to the Sponsor/CRO and approved in writing by the Sponsor/CRO, and provided that the patient's personal data is communicated in anonymized form.
6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, la CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato, previa approvazione del Promotore.	6.6 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the CRO may supplement this Agreement by authorising the appropriate increase to the attached Budget previous Sponsor approval.
6.7 LaCRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura:	6.7 The CRO shall provide the data necessary for the issuance of the invoice:
Tutte le fatture saranno emesse in lingua inglese ed intestate come segue:	All invoices must be issued to the following as instructed in English:
<p>Syneos Health UK Limited  Attn. Investigator Payment Department  Farnborough Business Park  1 Pinehurst Road  Farnborough  Hampshire  GU14 7BF, UK  VAT: GB806650142  Re: Project Code 7026251</p>	
Tutte le fatture e le domande relative ai pagamenti, contenenti riferimenti del Codice di Progetto di cui sopra, dovranno essere <b>inviate</b> a:	All invoices and payment related queries -including the Project Code- must be <b>sent</b> to:
E-mail: <a href="mailto:SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com">SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com</a>	
Laddove fosse necessario procedere con fatturazione cartacea, le fatture dovranno essere <b>inviate</b> all'indirizzo della CRO indicato in questo articolo.	In case hard copy invoices need to be processed, they must be <b>sent</b> to the CRO address stated in this section.
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	6.8 The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities

## ALLEGATO 1

<p>prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.</p>	<p>between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the patients in the Trial, which the Sponsor/CRO is obligated to pay for.</p>
<p>6.9 Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati. Le Parti concordano che le eventuali spese e commissioni bancarie dovute per i bonifici esteri dovranno essere addebitate interamente all'ordinante e in nessun caso potranno essere dedotte dall'importo che viene accreditato al beneficiario.</p>	<p>6.9 The costs relating to items not listed in Annex A will not be reimbursed.</p> <p>The Parties agree that any bank charges and commissions due for foreign transfers must be fully charged to the sender and in no case may they be deducted from the amount credited to the beneficiary.</p>
<p><b>Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione</b></p>	<p><b>Art. 7 - Duration, termination and cancellation</b></p>
<p>7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("<b>Data di decorrenza</b>") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.</p>	<p>7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("<b>Effective Date</b>") and shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.</p>
<p>Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.</p>	<p>Without affecting the foregoing provision this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.</p>
<p>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:</p>	<p>7.2 The Entity may terminate this Agreement in writing with notice of 30 days, sent to the Sponsor/CRO by registered post or certified email, in the following cases:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvenza del Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insolvency of the Sponsor/CRO, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action(s) against the Sponsor/CRO. If the situation indicated above relates to the CRO, the Sponsor is obligated to take over from the CRO and to continue the activities, unless the intervention of another CRO – approved by the Entity – is obtained to replace the insolvent CRO;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore/CRO ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- the sale of all or part of the assets of the Sponsor/CRO to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors.</li> </ul>
<p>Il preavviso avrà effetto dal momento del</p>	<p>The notice will take effect from the time when the</p>

## ALLEGATO 1

ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.	Sponsor/CRO receives the above communication.
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, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time for justifiable reasons by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication.
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 (, nonché i compensi sino a quel momento maturati.	The termination by the Sponsor/CRO will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor/CRO will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial and all the payments accruing up until that time.
In caso di recesso anticipato per qualsiasi motivo ai sensi dell'art. 7, 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 the case of early termination for any reason under Article 7, the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.
7.4 L'interruzione della Sperimentazione potrà avvenire unicamente ai sensi dell'art. 38 del Regolamento (UE) n. 536/2014. 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 The interruption of the Trial can only take place pursuant to Art. 38 of Regulation (EU) no. 536/2014. If the Trial is interrupted, the Sponsor/CRO will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.
7.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.	7.5 It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.
7.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile 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 This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its principal obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.

## ALLEGATO 1

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.	The provisions of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.
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 If this Agreement is terminated for reasons not due to breach of contract by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the expenses incurred in relation to the Trial prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services in proportion to the activities completed up until the time of termination. The Entity shall repay the Sponsor/CRO any amounts already paid in relation to activities that were not completed.
7.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.	7.8 In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, and continuity of treatment shall be guaranteed if considered clinically necessary.
<b>Art. 8 - Copertura assicurativa</b>	<b>Art. 8 - Insurance cover</b>
<p>8.1 Il Promotore è tenuto a garantire, secondo la legislazione vigente, il risarcimento dei danni subiti dai pazienti e riconducibili alla partecipazione alla Sperimentazione clinica, commisurato alla natura e alla portata dei rischi conseguenti.</p> <p>8.2 Il Promotore dichiara, con la firma del presente contratto, di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. IT00026359LI, con la Compagnia XL Insurance Company SE) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.</p>	<p>8.1 The Sponsor is required to guarantee, in accordance with current legislation, compensation for the damage suffered by patients and attributable to participation in the Clinical trial, commensurate with the nature and extent of the consequent risks.</p> <p>8.2 The Sponsor confirms, with the signature of this Agreement, that it has taken out a third party liability insurance policy (no. IT00026359LI, with the insurer XL Insurance Company SE) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009). The Ethics Committee considers that the insurance policy complies with the provisions of the law and adequately protects the patients taking part in the Trial.</p>
8.3 Fatte salve le previsioni dell'art 76 del Regolamento (UE) n. 536/2014 e della L. 8 marzo 2017, n. 24 e dei rispettivi provvedimenti attuativi la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro	8.3 Subject to the provisions Art. 76 of the Regulation (EU) no. 536/2014 and of law no. 24 of 8 March 2017 and the respective implementing measures, the insurance cover provided by the Sponsor is guaranteed with regard to the civil liability of the Sponsor, the healthcare facility at which the Trial will take place, the Principal Investigator, and the other investigators involved at



## ALLEGATO 1

dell'Ente.	the Entity's Centre.
8.4 Il Promotore, con la firma del presente contratto, dichiara di farsi carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.	8.4 The Sponsor, by signing this Agreement, declares to be liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above.
8.5 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nella Sperimentazione anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 17/07/09.	8.5 In particular, in the event that the Sponsor intends to withdraw from the Agreement, the Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the cover of the patients already included in the Trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Article 2 para. III of M.D. of 17/07/09.
8.6 All'atto del sinistro l'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative per la responsabilità RCT Medical Malpractice (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.	8.6 At the time of accident, the Entity is required to disclose the existence of insurance coverage for RCT Medical Malpractice liability (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with article 1910 of the Italian Civil Code.
<b>Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati</b>	<b>Art. 9 - Final report, ownership and use of results</b>
9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati della Sperimentazione anche qualora negativi, ai sensi della normativa vigente.	9.1 The Sponsor will publish the results of the Trial even if the results are negative, under the terms of the applicable regulation.
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. Indipendentemente dall'esito di una sperimentazione clinica, entro un anno (e sei mesi nel caso di studi pediatrici) dalla sua conclusione, il Promotore trasmette una sintesi dei risultati della sperimentazione alla banca dati EU secondo le modalità previste dall'Art 37.4 del Regolamento (UE) n. 536/2014.	9.2 The Sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Trial to the Principal Investigator and Ethics Committee by the legal deadline.  Regardless of the outcome of a clinical trial, within one year (and six months in the case of paediatric studies) from its conclusion, the Sponsor sends a summary of the trial to the EU database in accordance with the procedures set out in Art. 37.4 of the Regulation (EU) no. 536/2014.
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, fatta eccezione dei dati personali contenuti ed inseriti nella cartella clinica (in qualsiasi forma: CC/cartacea-CCE-etc.), che restano nella titolarità dell'Ente.	9.3 All the data deriving from the execution of the Trial and in pursuit of its objectives, processed in accordance with Article 11, and the results of the Trial, are the exclusive property of the Sponsor except for the personal data included in the medical record (in any format: CC/paper-CCE-etc.), which remain in the ownership of the Entity.

## ALLEGATO 1

<p>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.</p>	<p>If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide all the assistance and documentary support necessary for that purpose.</p>
<p>9.4 L'Ente potrà utilizzare in modo gratuito i risultati della sperimentazione per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale. La facoltà di utilizzo dei risultati di sperimentazione deve essere esercitata nel rispetto dei limiti imposti dalla necessità di garantire la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale.</p> <p>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>).</p>	<p>9.4 The Entity may use the results of the trial free of charge for its own internal, scientific and research purposes, which are not of a commercial nature. The right to use the trial results must be exercised in compliance with the limits imposed by the need to guarantee their secrecy and the patent protection of the related intellectual property rights.</p> <p>The Parties acknowledge that each will remain the owners of the industrial and intellectual property rights to their background knowledge and to the knowledge developed or obtained during the Trial, regardless and independently of the conduct of the Trial and its objectives (<i>sideground knowledge</i>).</p>
<p>9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.</p>	<p>9.5 The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.</p>
<p><b>Art. 10 Segretezza e Diffusione dei dati</b></p>	<p><b>Art. 10 - Secrecy and dissemination of data</b></p>
<p>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 "<b>Segreti Commerciali</b>" 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.</p>	<p>10.1 By signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and Trial materials provided by the Sponsor/CRO and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as "<b>Commercial Secrets</b>" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.</p>
<p>Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p>	<p>The Sponsor also represents and warrants as follows:</p>

## ALLEGATO 1

<p>(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p>	<p>(i) the Commercial Secrets of the Sponsor have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Sponsor– any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.</p>
<p>(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l’Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p>	<p>(ii) Therefore, the Sponsor shall indemnify the Entity in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.</p>
<p>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 di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.</p>	<p>By signing this Agreement, the Sponsor/CRO undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and Trial materials provided by the Entity, which may be classified as “Commercial Secrets” within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code, and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to its own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.</p>
<p>L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p>	<p>The Entity also represents and warrants as follows:</p>
<p>(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.</p>	<p>(i) the Commercial Secrets of the Entity have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Entity – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such Secrets.</p>
<p>(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.</p>	<p>(ii) Therefore, the Entity shall indemnify the Sponsor in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such Secrets.</p>
<p>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, ai sensi della vigente normativa, è</p>	<p>10.2 The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial and to adequately disclose the results of the Trial to the patients taking part and to the patients’ representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to publish the</p>

## ALLEGATO 1

<p>tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.</p>	<p>results of the Trial even if negative, as soon as they become available from all the participating centres and any case no more than 12 months after conclusion of the Trial.</p>
<p>Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale ed industriale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.</p>	<p>Pursuant to Article 5(2) (c) of the M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual and industrial property rights, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.</p>
<p>10.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/ copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche 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 o industriale, il Promotore/ 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 o industriale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.</p>	<p>10.3 To ensure that the data processing is correct and accurate, the Principal Investigator will send the Sponsor a copy of the document to be presented or published, at least 60 days before it is presented or published. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript within which to suggest amendments to the Principal Investigator. If issues arise in relation to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patent rights or the protection of industrial or intellectual property, the Sponsor will review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator shall agree to carry out the amendments suggested by the Sponsor, or to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, but only if necessary to protect the confidentiality of the personal data and information and to protect industrial or intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.</p>
<p>10.4 Il Promotore 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</p>	<p>10.4 The Sponsor acknowledges that it does not have the right to request the deletion of the information contained in the document and may not modify its contents, except where such requests and amendments are necessary for the purposes of scientific validity, data confidentiality,</p>

## ALLEGATO 1

dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.	data protection and the protection of industrial or intellectual property.
10.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.	10.5 The Sponsor may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 90 days.
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.	The Principal Investigator may not publish the data of his or her own Centre until such time as all the results of the Trial have been published in full or for at least 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.
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 principale potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.	If a publication containing the results of a multi-centre Trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 12 months from the end of the multi-centre Trial, the Principal Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this Article.
<b>Art. 11 - Protezione dei dati personali</b>	<b>Art. 11 - Data protection</b>
11.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, " <b>Leggi in materia di Protezione dei dati</b> ") nonché degli eventuali regolamenti degli Enti.	11.1 In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the Trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016, and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the " <b>Data Protection Laws</b> ") as well as any regulations of the Entities.
11.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della sperimentazione clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.	11.2 The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.
11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17) del RGPD. Ciascuna delle Parti	11.3 The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 17 of the GDPR. Each of the Parties will arrange, at

## ALLEGATO 1

<p>provvederà a propria cura e spese, nell'ambito del proprio assetto organizzativo, all'eventuale nomina a Responsabile del trattamento e attribuzione di funzioni e compiti a soggetti designati, che operino sotto la loro autorità, ai sensi del GDPR e della normativa vigente. Ne discende che in qualità di Titolari autonomi del trattamento, dovranno implementare il Registro delle attività dei trattamenti (RdT) secondo l'articolo 30 del GDPR.</p>	<p>its own expense, as part of its organizational structure, for any appointments of Data Processors and assignment of functions and tasks to designated subjects, who operate under their authority, in accordance with the GDPR and current legislation. It follows that as independent Data Controllers, they will have to implement the Register of Processing Activities (RdT) according to Article 30 of the GDPR.</p>
<p>11.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione; persone che operano per le Parti e del Team della sperimentazione. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute, alle origini etniche, alla vita sessuale e ai 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. Il trattamento dei dati personali nello svolgimento dello studio dovrà avvenire mediante l'applicazione della misura di sicurezza denominata "pseudonimizzazione", salvo in caso di monitoraggio o altri casi indicati nell'ICF sin dall'avvio o anche in un momento successivo, non appena lo studio stesso lo consenta. La pseudonimizzazione è una misura applicabile anche laddove resta necessaria la identificabilità dell'interessato/paziente attraverso un codice che riconduca al dato anagrafico del paziente medesimo.</p>	<p>11.4 For the purposes of the Trial, personal data relating to the following categories of data subject will be processed: persons taking part in the Trial; persons operating on the Parties' behalf and the Trial team. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: the data referred to in article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, ethnic origin, sexual preferences and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR. The processing of personal data in the conduct of the study must take place through the application of the security measure called "pseudonymization", except in case of monitoring or other cases indicated in the ICF from the beginning or even at a later time, as soon as the study itself allows it. Pseudonymization is a measure applicable even where the identification of the interested party / patient through a code that leads back to the patient's personal data remains necessary.</p>
<p>11.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea soltanto nel rispetto delle condizioni di cui agli artt. 44 e ss. del GDPR. In questo caso il Promotore garantirà un adeguato livello di protezione dei dati personali prevedendo un surplus di misure di sicurezza se necessarie e mediante l'utilizzo delle Standard Contractual</p>	<p>11.5 The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU only in compliance with the conditions set out in Art. 44 as amended of the GDPR In such a case Sponsor will guarantee an adequate level of protection of personal data providing for a surplus of security measures, if necessary and also through the use of Standard</p>

## ALLEGATO 1

<p>Clauses approvate dalla Commissione Europea. Ove il Promotore abbia sede in uno Stato che non rientra nell'ambito di applicazione del diritto dell'Unione Europea e che la Commissione Europea abbia deciso che tale Paese non garantisce un livello di protezione adeguato ex artt. 44 e 45 del GDPR UE 2016/679, il Promotore dovrà compilare e sottoscrivere il documento Standard Contractual Clauses. Inoltre, in caso di trasferimento dei dati in Paesi extra UE/SEE, dovrà eseguirsi una Transfer Impact Assessment (TIA).</p>	<p>Contractual Clauses approved by the European Commission. Where the Sponsor is based in a State that does not fall within the scope of European Union law enforceability and that the European Commission has decided that this country does not guarantee an adequate level of protection pursuant to Articles 44 and 45 of the EU GDPR 2016/679, the Sponsor must complete and sign the Standard Contractual Clauses document. In addition, in case of transfer of data to non-EU /EEA countries, a Transfer Impact Assessment (TIA) must be performed.</p>
<p>11.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.</p>	<p>11.6 The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in place to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.</p>
<p>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 <i>quaterdecies</i> del Codice.</p>	<p>11.7 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 of the Code.</p>
<p>11.8 Lo Sperimentatore principale deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (includere le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla Sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.</p>	<p>11.8 The Principal Investigator shall provide clear, complete information to all patients before the Trial starts (also before the preliminary phases or screening) to all patients, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, all patients must be informed that the national and international authorities and the Ethics Committee may, in connection with the monitoring, checking and control of the Trial, have access to the related documentation and also to the original healthcare records of the patient, and that the data may also be accessed by the monitors and auditors in connection with their respective duties.</p>
<p>11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla</p>	<p>11.9 After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and also the consent to</p>

## ALLEGATO 1

Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.	the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.
11.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.	11.10 If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without affecting the Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.
<b>Art. 12 - Modifiche</b>	<b>Art. 12- Amendments</b>
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 annexes/addendums together with the Protocol, which form an integral part hereof, constitute 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 contained in an addendum to this Agreement and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.
<b>Art. 13 - Disciplina anti-corrruzione</b>	<b>Art. 13 - Anti-corruption provisions</b>
13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.	13.1 The Entity and the Sponsor/CRO will comply with the anticorruption laws 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 applicabile al Promotore, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del <i>Foreign Corrupt Practices Act</i> degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.	13.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 as applicable to Sponsor and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, that it covers the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian law as mentioned above, and will collaborate with the Sponsor's personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.
13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 (" <b>Legge Anticorrruzione</b> ") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere	13.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 (" <b>Anticorruption Act</b> ") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-

## ALLEGATO 1

adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.	corruption Plan.
Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina <a href="https://pharmamar.com/en/company/corporate-responsability/code-of-ethics/">web (https://pharmamar.com/en/company/corporate-responsability/code-of-ethics/)</a>	The Sponsor declares that it has adopted its own code of ethics which can be viewed at the webpage ( <a href="https://pharmamar.com/en/company/corporate-responsability/code-of-ethics/">https://pharmamar.com/en/company/corporate-responsability/code-of-ethics/</a> ).
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 Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.
13.5 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 any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.
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 The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.
<b>Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto</b>	<b>Art. 14 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting</b>
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 fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Agreement to any third party without the prior 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 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.	Each Party will allow the other Party to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to an affiliated company or to a third party, on condition that the transferee accepts all the terms and conditions herein. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.
14.2 In 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 In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall be necessary. However, the Entity is required to duly inform the Sponsor/CRO of its change of name.
<b>Art. 15 - Oneri fiscali</b>	<b>Art. 15 - Fiscal obligations</b>

## ALLEGATO 1

<p>15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.</p> <p>Imposta di Bollo assolta in modo virtuale da Syneos Health Italy S.r.l. Autorizzazione Agenzia delle Entrate – Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno – n. 112/BV del 10.04.2020.</p>	<p>15.1 This Agreement is signed digitally in accordance with current legislation. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.</p> <p>Duty stamp paid virtually by Syneos Health Italy S.r.l. by Authorisation of “Agenzia delle Entrate – Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno” no. 112/BV of 10.04.2020.</p>
<p>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.</p>	<p>15.2 Pursuant to Article 7B of Italian Presidential Decree 633/1972 and its subsequent modifications, the contractual services will be invoiced without VAT, as the local establishment requirement does not apply.</p>
<p><b>Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente</b></p>	<p><b>Art. 16 – Governing law and forum</b></p>
<p>16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.</p>	<p>16.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.</p>
<p>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.</p>	<p>16.2 The court in the place of execution of this Agreement shall have sole jurisdiction in respect of any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, subject to the Parties' undertaking to attempt an extrajudicial conciliation before referring the matter to the court.</p>
<p><b>Art. 17 – Lingua</b></p>	<p><b>Art. 17 – Language</b></p>
<p>17.1 In caso di difformità tra la versione in lingua inglese e quella in lingua italiana del presente Contratto, la versione in italiano prevarrà.</p>	<p>17.1 In the event of any discrepancy between the English language version and the Italian version of this Agreement, the Italian version will prevail.</p>



ALLEGATO 1

Milano, li \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

**Per la CRO / For the CRO**

Il Rappresentante legale / Legal Representative

Dott. / Dr. Cassandra Scalabrelli

Firma Digitale/ Digital Signature \_\_\_\_\_

Roma, li \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

**Per l'Ente / For the Entity**

Il Direttore Scientifico IRE/Scientific Director IRE

Prof. Gennaro Ciliberto

Firma Digitale / Digital Signature \_\_\_\_\_

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.

Milano, li \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

**Per la CRO / For the CRO**

Il Rappresentante legale / Legal Representative

Dott. / Dr. Cassandra Scalabrelli

Firma Digitale/ Digital Signature \_\_\_\_\_

Roma, li \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

**Per l'Ente / For the Entity**

Il Direttore Scientifico IRE/Scientific Director IRE

Prof. Gennaro Ciliberto

Firma Digitale/ Digital Signature \_\_\_\_\_



## ALLEGATO 1

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA	ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT
Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.	Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.
<b>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</b>	<b>A1. Reference information for the Trial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Titolo Protocollo / Title of Protocol: Studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto teso a valutare lurbinectedina in monoterapia o lurbinectedina in combinazione con irinotecano rispetto alla scelta dello sperimentatore (topotecano o irinotecano) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) (studio LAGOON)/A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Lurbinectedin Single-Agent or Lurbinectedin in Combination with Irinotecan versus Investigator's Choice (Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients (LAGOON Trial)[Insert Protocol Title]</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Numero Eudract (<i>se applicabile</i>) / Eudract number (<i>if applicable</i>): 2021-004471-13</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase della Sperimentazione (<i>se applicabile</i>) / Trial phase (<i>if applicable</i>): Fase III/Phase III</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Codice Protocollo / Protocol code: PM1183-C-008-21</li> <li>- Versione e data / version and date: 2.0 21 December 2021</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Promotore / Sponsor Pharma Mar SA Industrial "La Mina" 28770 Colmenar Viejo (Madrid) Spain Attention: _ Patricia Grijota Duran Telephone: +34_918 466 000 Email: Contracts-clop@pharmamar.com</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- CRO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CRO</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Syneos Health, LLC 1030 Sync Street Morrisville, North Carolina 27560 USA Re: Project Code 7026251</li> <li>- Attention: Site Contracts Department</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Institution</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Istituti Fisioterapici Ospitalieri Via Elio Chianesi, 52 ROMA 00144 - ITALY All'attenzione di / Attention: M. Cecilia Ciacchella – Barbara Matrascia – Fabrizio David Telefono / Telephone: 0652662465-6240</li> <li>- Email: <a href="mailto:cecilia.ciacchella@ifo.it">cecilia.ciacchella@ifo.it</a>; <a href="mailto:barbara.matrascia@ifo.it">barbara.matrascia@ifo.it</a>; <a href="mailto:fabrizio.david@ifo.it">fabrizio.david@ifo.it</a></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sperimentatore Principale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principal Investigator</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dr. Federico Cappuzzo Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - UOC Oncologia Medica 2 - Via Elio Chianesi, 53 ROMA 00144 - ITALY Telefono / Telephone: +39-06 52665698 Email: federico.cappuzzo@ifo.it</li> </ul>	



## ALLEGATO 1

- Numero di pazienti previsti a livello internazionale 705, nazionale 59 e nel centro 3 ( <i>arruolamento competitivo</i> )	- Number of patients expected at international level 705 national level 59 and Trial Centre level 3 ( <i>competitive enrollment</i> )
- Durata della Sperimentazione: 01 Luglio 2025	- Duration of the Trial: 01 July 2025
<b>A2. Oneri e compensi</b>	<b>A2. Costs and payments</b>
<b>Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nella Sperimentazione</b>	<b>Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the Trial</b>
Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:	Include, by way of example, the following items:
- Oneri fissi per il Comitato Etico Centro coordinatore sperimentazione farmacologiche	- Fixed costs for the Ethics Committee Coordinating centre for drug trials
- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).	- Supply of the Trial Drug(s) required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (diagnostics kits,
- Compenso lordo a paziente incluso nella Sperimentazione: € 7.560,30 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo A (Lurbinectedin), € 10.785,10 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo B (Lurbinectedin più Irinotecan), € 12.051,12 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan IV), € 5.772,74 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan Orale) e € 8.067,22 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Irinotecan),	- Gross payment per patient included in the Trial: € 7,560.30 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group A (Lurbinectedin), € 10,785.10 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group B (Lurbinectedin plus Irinotecan), € 12,051.12 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group C (Topotecan IV), € 5,772.74 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group C (Topotecan Oral) and € 8,067.22 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group C (Irinotecan),.
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente arruolato – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall'Ente per la sperimentazione <sup>1</sup> ): € 7.560,30 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo A (Lurbinectedin), € 10.785,10 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo B (Lurbinectedin più Irinotecan), € 12.051,12 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan IV), € 5.772,74 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Topotecan Orale) e € 8.067,22 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Irinotecan),	- Payment per Trial Centre for each completed patient (Payment for enrolled patient - company overheads - all the costs incurred by the Entity for the Trial <sup>2</sup> ): € 7,560.30 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group A (Lurbinectedin), € 10,785.10 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group B (Lurbinectedin plus Irinotecan), € 12,051.12 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group C (Topotecan IV), € 5,772.74 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group C (Topotecan Oral) and € 8,067.22 + VAT (if applicable) per patient enrolled in Group C (Irinotecan),.

<sup>1</sup> • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

<sup>2</sup> • general admin costs, costs incurred by the Pharmacy service in managing the Trial Drug(s).

## ALLEGATO 1

<i>applicabile</i> ) per paziente arruolato nel Gruppo C (Irinotecan),	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tutti i costi rimborsabili relativi alla Sperimentazione, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nella Sperimentazione, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in Sperimentazione, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in Sperimentazione e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- All the reimbursable costs of the Trial, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service (for example, there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the trial, or the instrumental tests are routine for the patients in the Trial and the lab tests will be carried out with diagnostic kits or the lab tests will be done at a centralised external laboratory).</li> </ul>
<b>A 3. Copertura assicurativa:</b>	<b>A 3. Insurance cover:</b>
Indicare gli estremi	Specify
<ul style="list-style-type: none"> <li>- n. polizza IT00026359LI</li> <li>- decorrenza 15/12/2021</li> <li>- scadenza 22/01/2025</li> <li>- massimali per protocollo e per persona EUR 7.500.000,00 per protocollo e EUR 1.000.000,00 per persona</li> <li>- copertura postuma La copertura s'intende valida ed operante per i danni verificatisi durante il periodo di validità del presente contratto, purchè si siano manifestati non oltre 24 mesi dal termine della sperimentazione e/o della presente polizza, per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre 36 mesi dal termine della sperimentazione stessa.</li> <li>- eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato € 0 per persona. Si conferma che eventuali franchigie contrattuali non sono opponibili al danneggiato.</li> <li>- esclusioni La garanzia non opera: <ul style="list-style-type: none"> <li>- (a) per danni a Cose;</li> <li>- (b) per danni direttamente o indirettamente (esclusivamente o parzialmente) connessi, risultanti, conseguenti o in un qualsiasi modo riconducibili all'amianto/asbesto, nonché a qualsiasi materiale contenente, in qualsiasi forma o quantità, amianto/asbesto;</li> <li>- (c) per danni direttamente o indirettamente (esclusivamente o parzialmente) connessi,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- policy number IT00026359LI</li> <li>- start date 15/12/2021</li> <li>- expiry date 22/01/2025</li> <li>- cover limits for each protocol and patient EUR 7.500.000,00 per protocol and EUR 1.000.000,00 per patient</li> <li>- tail coverage The coverage is considered valid and effective for damages occurring during the period of validity of this contract, provided that they occurred no later than 24 months from the end of the trial and / or this policy, for which a request for compensation has not been submitted. more than 36 months from the end of the trial itself.</li> <li>- any excess that cannot be claimed against third injured party € 0 per person. It is confirmed that any contractual deductibles are not opposable to the injured party.</li> <li>- Exclusions The warranty does not work: <ul style="list-style-type: none"> <li>- (a) damage to Things</li> <li>- (b) damages directly or indirectly (exclusively or partially) related, resulting, consequential or in any way attributable to asbestos/ asbestos, as well as to any material containing, in any form or quantity, asbestos / asbestos;</li> <li>- (c) damages directly or indirectly (exclusively or partially) related, resulting, consequential or in</li> </ul> </li> </ul>



## ALLEGATO 1

<p>risultanti, conseguenti o in un qualsiasi modo riconducibili ai seguenti prodotti farmaceutici (Prodotto– Codice ATC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bupropion (N07BA02)</li> <li>- Centrally acting anti-obesity drugs (A08AA)</li> <li>- Dopamine agonists (G02CB and N04BC)</li> <li>- Estrogens (G03A, G03C, G03F)</li> <li>- Gadolinium based contrast agents (V08CA)</li> <li>- Glitazones (A10BG)</li> <li>- Leflunomide (L04AA13)</li> <li>- Methylphenidate (N06BA04)</li> <li>- Oxycodone (N02AA05)</li> <li>- Progestogens (G03A, G03D, G03F)</li> <li>- SNRIs (N06AX)</li> <li>- SSRIs (N06AB)</li> <li>- Statins and Fibrates (C10AA and C10AB)</li> <li>- Thalidomide (L04AX02)</li> <li>- Thimerosal (Thiomersal)</li> <li>- TNF-alpha inhibitors (L04AB)</li> <li>- Vaccines (J07)</li> <li>- Bisphosphonate (M05BA)</li> <li>- Oxyquinoline</li> <li>- Blood and blood products</li> <li>- Antithrombotic agents Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban (ATC B01AE07, B01AF01, B01AF02)</li> <li>- Prodotti contenenti silicone che è in qualsiasi forma impiantato o iniettato nel corpo</li> <li>- Tetraclorodibenzo-p-diossina TCDD</li> <li>- Talco asbestiforme</li> <li>- Contraccettivi</li> <li>- Dispositivo intrauterino (IUD)</li> <li>- Chinese Drywall exposures</li> <li>- Chromated Copper Arsenate (CCA)</li> <li>- Crystalline Silica</li> <li>- Electronic cigarettes and Vaping</li> <li>- Ephedrine</li> <li>- Exterior Insulation &amp; Finish Systems (EIFS)</li> <li>- Genetically Modified Organisms (GMO)</li> <li>- Glyphosate</li> <li>- Hexavalent chromium</li> <li>- Hydro-fracking exposures</li> <li>- Latex Gloves</li> <li>- Lead-based paint</li> <li>- Methyl tertiary butyl ether (MTBE)</li> <li>- Mould</li> <li>- Nicotine or Nicotine replacement products</li> </ul>	<p>any way attributable to the following pharmaceutical products (Product— ATC Code):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bupropion (N07BA02)</li> <li>- Centrally acting anti-obesity drugs (A08AA)</li> <li>- Dopamine agonists (G02CB and N04BC)</li> <li>- Estrogens (G03A, G03C, G03F)</li> <li>- Gadolinium based contrast agents (V08CA)</li> <li>- Glitazones (A10BG)</li> <li>- Leflunomide (L04AA13)</li> <li>- Methylphenidate (N06BA04)</li> <li>- Oxycodone (N02AA05)</li> <li>- Progestogens (G03A, G03D, G03F)</li> <li>- SNRIs (N06AX)</li> <li>- SSRIs (N06AB)</li> <li>- Statins and Fibrates (C10AA and C10AB)</li> <li>- Thalidomide (L04AX02)</li> <li>- Thimerosal (Thiomersal)</li> <li>- TNF-alpha inhibitors (L04AB)</li> <li>- Vaccines (J07)</li> <li>- Bisphosphonate (M05BA)</li> <li>- Oxyquinoline</li> <li>- Blood and blood products</li> <li>- Antithrombotic agents Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban (ATC B01AE07, B01AF01, B01AF02)</li> <li>- Products containing silicone that is in any form implanted or injected into the body</li> <li>- Tetrachlorodibenzo-p-dioxin TCDD</li> <li>- Asbestiform talc</li> <li>- Contraceptives</li> <li>- Intrauterine device (IUD)</li> <li>- Chinese Drywall exposures</li> <li>- Chromated Copper Arsenate (CCA)</li> <li>- Crystalline Silica</li> <li>- Electronic cigarettes and Vaping</li> <li>- Ephedrine</li> <li>- Exterior Insulation &amp; Finish Systems (EIFS)</li> <li>- Genetically Modified Organisms (GMO)</li> <li>- Glyphosate</li> <li>- Hexavalent chromium</li> <li>- Hydro-fracking exposures</li> <li>- Latex Gloves</li> <li>- Lead-based paint</li> <li>- Methyl tertiary butyl ether (MTBE)</li> <li>- Mould</li> <li>- Nicotine or Nicotine replacement products</li> <li>- Polychlorinated Biphenyls (PCBs)</li> </ul>
--	--

## ALLEGATO 1

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polychlorinated Biphenyls (PCBs)</li> <li>- Refractory Ceramic Fibres (RCF)</li> <li>- Tobacco or any tobacco Products (or ingredients thereof)</li> <li>- Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE)</li> <li>- Urea Formaldehyde Foam (UFF)</li> <li>- (d) per sperimentazioni non regolarmente autorizzate dalle autorità competenti e/o svolte internazionalmente in maniera difforme dalla buona pratica clinica (good clinical practice GCP);</li> <li>- (e) per danni punitivi o esemplari (Punitive &amp; Exemplary damages);</li> <li>- (f) per i danni che non siano in relazione causale diretta con la sperimentazione assicurata;</li> <li>- (g) per reclami dovuti al fatto che il Medicinale Sperimentale non realizza gli scopi curativi previsti;</li> <li>- (h) per i danni che rientrano nei normali effetti collaterali del Medicinale sperimentale, a condizione che tali effetti siano stati comunicati ai Soggetti e rientrano nei livelli di tolleranza noti sulla base dello stato delle conoscenze scientifiche;</li> <li>- (i) per danni genetici;</li> <li>- (j) per danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione;</li> <li>- (k) per danni nucleari di qualsiasi tipo;</li> <li>- (l) per danni direttamente o indirettamente (esclusivamente o parzialmente) connessi, risultanti, conseguenti o in un qualsiasi modo riconducibili a funghi o batteri; tuttavia questa esclusione non si applica a funghi o batteri che siano presenti in qualsiasi bene o prodotto destinato al consumo umano;</li> <li>- (m) Il termine "funghi" comprende qualsiasi tipo o forma di fungo incluse muffe e micotossine, spore, profumi o sotto-prodotti, prodotti o rilasciati da funghi;</li> <li>- (n) per danni in qualsiasi modo connessi o derivanti da sindrome da immunodeficienza acquisita (HIV), AIDS, ARC (AIDS related-complex), nonché tutte le conseguenze attribuibili alla paura o al sospetto dell'infezione da HIV, da AIDS o da ARC (AIDS related-complex);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Refractory Ceramic Fibres (RCF)</li> <li>- Tobacco or any tobacco Products (or ingredients thereof)</li> <li>- Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE)</li> <li>- Urea Formaldehyde Foam (UFF)</li> <li>- (d) trials not regularly authorized by Competent Authorities and/or carried out internationally in a manner different from good clinical practice (GCP);</li> <li>- (e) Punitive &amp; Exemplary damages;</li> <li>- (f) damages that are not directly related to the insured trial;</li> <li>- (g) complaints due to the fact that the pharmaceutical formulation subject to experimentation does not fulfill the intended curative purposes;</li> <li>- (h) damages falling within the normal side effects of the investigational medicinal product, provided that such effects have been communicated to the Subjects and fall within the tolerance levels known on the basis of the state of scientific knowledge;</li> <li>- (i) genetic damage</li> <li>- (j) congenital damage or malformations caused in pregnant women participating in the trial;</li> <li>- (k) nuclear damage of any kind;</li> <li>- (l) damages directly or indirectly (exclusively or partially) connected, resulting, consequential or in any way attributable to fungi or bacteria; however this exclusion does not apply to fungi or bacteria that are present in any good or product intended for human consumption;</li> <li>- (m) The term "fungi" includes any type or form of fungus including mold and mycotoxins, spores, perfumes or by-products, produced or released from fungi;</li> <li>- (n) damages in any way connected with or resulting from acquired immunodeficiency syndrome (HIV), AIDS, ARC (AIDS related-complex), as well as all consequences attributable to fear or suspicion of HIV, AIDS or ARC (AIDS related-complex) infection;</li> <li>- (o) damage resulting from the use of invasive and/or surgical activities;</li> </ul>
--	--



## ALLEGATO 1

<ul style="list-style-type: none"> <li>- (o) per danni derivanti dall'impiego di attività invasive e/o chirurgiche;</li> <li>- (p) Responsabilità, danni, perdite, costi o difese di qualsiasi natura derivanti, causati da, a cui contribuiscono o risultanti dalla Cannabis, inclusi Marijuana, Canapa, Cannabidiolo (CBD), Tetraidrocannabinolo (THC) e altre sostanze cannabinoidi naturali o sintetiche;</li> <li>- (q) La responsabilità legale o al pagamento di qualsiasi importo di qualsiasi natura causato o contribuito direttamente o indirettamente, da o derivante da abuso;</li> <li>- (r) Costi del comitato etico;</li> <li>- (s) Guerra;</li> <li>- (t) Terrorismo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (p) Liability, damage, loss, cost or defense of any nature arising out of, caused by, to which they contribute or resulting from Cannabis, including Marijuana, Hemp, Cannabidiol (CBD), Tetrahydrocannabinol (THC) and other natural or synthetic cannabinoid substances;</li> <li>- (q) The legal liability or payment of any amount of any nature caused or contributed directly or indirectly, from or arising from abuse;</li> <li>- (r) Costs of the ethics committee;</li> <li>- (s) War;</li> <li>- (t) Terrorism;</li> </ul>
<b>A4. Liquidazione e fatture</b>	<b>A4. Liquidation and invoices</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il compenso deve essere liquidato dalla CRO entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione della fattura.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The payment must be made by CRO within forty-five (45) days from receipt of the invoice.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista trimestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The invoice must be issued quarterly based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the CRO.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Termini generali.</u> Il Beneficiario (definito di seguito) sarà compensato come indicato nella Tabella Budget inclusa di seguito ("Budget") per i pazienti arruolati nella Sperimentazione e al ricevimento da parte della CRO della corrispondente fattura emessa dal Beneficiario. Tale importo costituisce un compenso completo per il lavoro che deve essere svolto dall'Ente e dallo Sperimentatore Principale, incluso tutto il lavoro e l'attenzione specificati nel Protocollo in riferimento alla Sperimentazione, insieme a tutti i servizi amministrativi e alle spese generali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>General Terms.</u> Payee will be compensated as outlined on Budget Table included below ("Budget") for patients properly enrolled in the Trial and upon reception by CRO of the corresponding invoice issued by the Payee. This amount constitutes the full compensation for the work to be completed by the Entity and Principal Investigator, including all work and care specified in the Protocol for the Trial, along with all overhead and administrative services.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Termini di pagamento.</u> I pagamenti per ogni Soggetto dello studio saranno effettuati trimestralmente e basati sui dati CRF immessi dall'Ente e dallo Sperimentatore Principale che conducono le visite dei pazienti arruolati. I pagamenti saranno effettuati per le visite completate e per i costi correlati al trattamento ai sensi del Budget, tranne quando diversamente stabilito dal Contratto. Le fatture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Payment Terms.</u> Payments for each patient will be made quarterly and based on CRF/eCRF data entered by Entity and/or Principal Investigator supporting enrolled patients visitation. Payments will be made for completed visits and treatment related costs in accordance with the Budget, unless otherwise noted in the Agreement. Invoices will be paid by CRO via electronic fund transfer or wire transfer as soon</li> </ul>



## ALLEGATO 1

<p>saranno pagate dalla CRO tramite trasferimento elettronico di fondi o bonifico bancario non appena possibile al ricevimento delle fatture, ma non oltre quarantacinque (45) giorni di calendario dal ricevimento di una fattura non contestata. Per il pagamento delle visite dei pazienti della sperimentazione dovuto ai sensi del presente Contratto al Beneficiario verrà corrisposto l'importo totale dovuto, meno il 10%, a titolo di Pagamento finale (definito di seguito). Le CRF devono essere completate entro cinque (5) giorni lavorativi da ogni visita del Soggetto dello studio, tutte le queries devono essere risolte entro cinque (5) giorni lavorativi dalla ricezione da parte dell'Istituto in qualsiasi momento durante la Sperimentazione. Il Beneficiario deve presentare tutte le fatture finali entro (30) giorni lavorativi dalla visita di chiusura della Sperimentazione presso l'Ente. Il Beneficiario disporrà di sessanta (60) giorni solari dopo la data della visita di chiusura della Sperimentazione presso l'Ente per contestare eventuali discrepanze di pagamento o pagamenti mancanti.</p>	<p>as practicable upon receipt of invoices but no later than forty five (45) calendar days of receipt of an undisputed invoice. For Trial Subjects visits that may be payable under the terms of this Agreement, Payee will be paid the total amount earned, less ten percent (10%), for the Final Payment (hereinafter defined). CRFs must be completed within five (5) business days of each Trial Subject visit, all queries must be resolved within five (5) business days of receipt by Entity any time during the Trial. Payee must submit any final invoices within thirty (30) business days after the close-out visit of the Trial at the Entity. Payee will have sixty (60) calendar days after the date of the close-out visit of the Trial at the Entity to dispute any payment discrepancies or missing payments.</p>
<p>- <u>Costi non procedurali aggiuntivi o costi relativi alla Sperimentazione.</u> Il Beneficiario sarà rimborsato di costi non procedurali aggiuntivi o costi aggiuntivi relativi alla Sperimentazione che siano stati preventivamente approvati dalla CRO , come stabilito dal Budget. Per richiedere il pagamento di tali costi, il Beneficiario emetterà una fattura dettagliata, allegando la documentazione e le ricevute giustificative delle spese di rimborso concordate. Tutte le spese di rimborso non procedurali aggiuntive o costi aggiuntivi relativi alla Sperimentazione saranno fatturati riportando solo l'importo realmente sostenuto, senza alcun ricarico, fino all'importo massimo indicato nell'Allegato A.</p>	<p>- <u>Additional Non-Procedural Costs or Trial Related Costs.</u> Payee will be paid for additional non-procedural costs or additional Trial related costs that are pre-approved by CRO, as set forth in the Budget. To request payment for such costs, Payee will remit an itemized invoice with documentation and receipts substantiating agreed-upon pass-through expenses. Any additional non-procedural costs or additional Trial related costs will be invoiced only in the amount actually incurred with no mark-up, up to the maximum amounts shown in the Budget.</p>
<p>- <u>Pagamento finale.</u> Al termine della Sperimentazione, tutte le CRF e i documenti collegati alla Sperimentazione saranno tempestivamente resi disponibili alla CRO perché li possa esaminare. Il pagamento finale ("Pagamento finale") sarà versato dopo che: tutte le CRF saranno state compilate e ricevute;</p>	<p>- <u>Final Payment.</u> At the conclusion of the Trial, all CRFs/eCRFs and Trial-related documents will be promptly made available for CRO review. The final payment ("Final Payment") will be paid once: all CRFs/eCRFs have been completed and received; data queries have been satisfied; all pharmaceutical products relating to the Trial are returned and/or destroyed as instructed by</p>

## ALLEGATO 1

<p>le richieste sui dati saranno state soddisfatte; tutti i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione saranno stati restituiti, tutti i problemi di chiusura saranno stati risolti e le procedure saranno state completate, inclusa la notifica finale al Comitato Etico e/o alla Autorità Competente, se applicabile. Tutte le richieste di chiarimento pendenti che riguardano il Pagamento Finale devono essere soddisfatte entro cinque (5) giorni lavorativi dalla loro ricezione da parte dell'Ente. La CRO eseguirà il riepilogo finale di tutti i pagamenti eseguiti a fronte dell'importo totale dovuto, e pagheranno immediatamente al Beneficiario le eventuali somme non saldate. Il Beneficiario rimborserà tempestivamente alla CRO qualsiasi importo non dovuto o pagato in eccesso precedentemente al Beneficiario entro trenta (45) giorni lavorativi dalla notifica da parte dello Sponsor.</p>	<p>CRO; and all close out issues are resolved and procedures completed, including final Ethics Committee and/or Competent Authority notification, if applicable. All outstanding queries that affect the Final Payment must be resolved within five (5) business days of receipt by Entity. CRO will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining unpaid, if any. Payee will promptly reimburse CRO any unearned or overpaid amounts previously paid to Payee within forty five (45) business days of notification by Sponsor or CRO.</p>
<p>- <u>Imposte.</u></p>	<p>- <u>Taxes.</u></p>
<p>- (1) I pagamenti riportati nel Budget non sono comprensivi dell'Imposta sul Valore Aggiunto ("IVA"). Qualora il Beneficiario disponga di partita IVA e l'IVA sia richiesta dalla Legge vigente, tale corrispettivo dovrà essere aggiunto e riportato sulla fattura dal Beneficiario al tasso applicabile, unitamente al numero di partita IVA del Beneficiario. In caso si applichi il meccanismo di inversione contabile dell'IVA ai sensi della Legge vigente, il Beneficiario non aggiungerà l'IVA alla fattura, la quale dovrà invece riportare il testo appropriato conforme alla Legge vigente.</p>	<p>- (1) Payments shown in The Budget do not include Value Added Tax ("VAT"). If the Payee is VAT registered, and if VAT is required under the Applicable Law, VAT should be added and shown on the invoice by the Payee at the applicable VAT rate, along with Payee's VAT registration number. If VAT reverse charge mechanism applies under Applicable Law, Payee will not add VAT to the invoice, and the appropriate wording should be displayed on the invoice in accordance with Applicable Law</p>
<p>- (2) Il Beneficiario riconosce e accetta di essere il solo responsabile del pagamento di ogni contributo e imposta dovuti a qualsiasi autorità competente per quanto riguarda o in base ai compensi pagati al Beneficiario ai sensi del presente Contratto. CRO o lo Sponsor non sarà responsabile del mancato versamento di tali contributi o imposte. Il Beneficiario si assume la piena responsabilità di notificare tutti i pagamenti ricevuti, ai sensi del presente Contratto, alle autorità fiscali competenti, ai sensi della Legge vigente.</p>	<p>- (2) Payee acknowledges and agrees that it is solely responsible for the payment of any and all contributions and taxes imposed by any applicable authority with respect to or measured by compensation paid to Payee under this Agreement. CRO or Sponsor will not be responsible for the withholding or payment of any such required contributions or taxes. Payee accepts full responsibility for reporting all payments received, under this Agreement, to the relevant taxation authorities as required by Applicable Law.</p>

## ALLEGATO 1

<p>- <u>Screening failure.</u> Uno Screening Failure è un paziente accettato che non soddisfa i criteri della visita di screening e, pertanto, non è idoneo per essere arruolato nella Sperimentazione. Se presenti, gli Screening Failure saranno rimborsati nel modo delineato nel Budget.</p>	<p>- <u>Screen Failures.</u> A Screen Failure is a consented patients who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Trial (“Screen Failure”). Screen Failures will be reimbursed, if at all, as outlined in the Budget.</p>
<p>- <u>Procedure necessarie.</u> Il Beneficiario sarà rimborsato delle visite e delle procedure necessarie valide non contemplate dal Budget. Il pagamento di eventuali procedure necessarie dovute alla sicurezza del Soggetto dello studio sarà rimborsato al costo unitario concordato nel Budget, se disponibile; in caso il Budget non riporti tale costo unitario, il Beneficiario sarà rimborsato sulla base dei costi effettivi sostenuti dall’Ente e verrà emessa una fattura separata con la documentazione relativa alla necessità medica della procedura. Ove possibile, si otterrà preliminarmente il consenso scritto della CRO, a meno che ciò non comprometta l’integrità della Sperimentazione o influisca sulla sicurezza dei pazienti, nel cui caso lo Sponsor sarà informato non appena possibile in seguito al fatto.</p>	<p>- <u>Necessary Procedures.</u> Payee will be reimbursed for valid necessary visits and procedures not covered under the Budget. Payment for any necessary procedure due to patients safety will be reimbursed at the agreed upon unit cost in the Budget, if available, or if there is no such unit cost in the Budget, Payee will be compensated based on actual costs incurred by Entity and will require a separate invoice with documentation for the medical necessity of the procedure. Where practicable, CRO’s prior written consent will be obtained, unless it will compromise the integrity of the Trial or affect patients safety, in which case Sponsor will be notified as soon as practicable after the fact.</p>
<p>- <u>Beneficiario del pagamento.</u> I pagamenti saranno effettuati al seguente Beneficiario e al seguente indirizzo (“Beneficiario”):</p>	<p>- <u>Payee.</u> The payments will be made to the following Payee and address (“Payee”):</p>
<p>Payee Name / Nome del Beneficiario: IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri  Payee Address / Indirizzo del Beneficiario: Via Elio Chianesi, 53 - 00144 Roma  Payee Tax Identification Number / Codice fiscale del Beneficiario: 02153140583  Payee Contact Email address / Indirizzo e-mail di contatto del beneficiario:  cecilia.ciacchella@ifo.it; barbara.matrascia@ifo.it;  Payee Contact Person / Contatto del beneficiario: Cecilia Ciacchella; Barbara Matrascia</p> <p><u>Payee Bank Account Details / Coordinate bancarie del Beneficiario:</u>  Bank Name / Nome della banca: UNICREDIT  Bank Address / Indirizzo della banca: Via Elio Chianesi, 53 - 00144 Roma  Bank Account Number / Numero del conto bancario: 000400000886  IBAN Number / IBAN: IT58J0200805316000400000886  SWIFT Code / Codice SWIFT: UNICRITM1B42</p>	
<p>- In caso di modifiche alle coordinate bancarie del Beneficiario, quest’ultimo è tenuto a informare per iscritto CRO, tramite il modulo di</p>	<p>In case of changes in the Payee’s bank account details, Payee is obliged to inform CRO in writing via the CRO payment authorization form (“PAF”),</p>

## ALLEGATO 1

autorizzazione al pagamento CRO ("PAF"), ma non saranno necessari emendamenti al presente Contratto.	but no amendment to this Agreement shall be required.
- Il Beneficiario non riceverà pagamenti per rimborsi per i quali il Beneficiario non sia stato in grado di produrre copie di fatture reali o altra documentazione in grado di dimostrare chiaramente che le spese erano reali, ragionevoli e verificabili, per l'importo presentato nella richiesta di indennizzo.	- Payee will not receive any payments for pass through expenses whereby Payee has failed to produce actual copy invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation.



## ALLEGATO 1

<b>TABELLA DEL BUDGET</b>	<b>BUDGET TABLE</b>
TABELLA DI RIEPILOGO FINANZIARIO	FINANCE SUMMARY BOX
Valuta della fattura / Invoice Currency:	EUR / EURO
Base di pagamento / Payment Base:	Basato sulla visita / Visit-based
Ente contraente CRO / CRO Contracting Entity:	Syneos Health UK Limited



## ALLEGATO 1

**Group A Lurbinectedin/Gruppo A Lurbinectedin:****Sponsor:** Pharma Mar S.A.**Protocol Number:** PM1183-C-008-21A Randomized, Multicenter, Open-label,  
Phase III Study of Lurbinectedin Single-  
Agent or Lurbinectedin in Combination with**Title:** Irinotecan versus Investigator's Choice  
(Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small  
Cell Lung Cancer (SCLC) Patients  
(LAGOON Trial)**Protocol Version:** 1.0 / 01 September 2021**Project:** 7026251**Location:** Italy**Overhead Percent:** 16.00%**Currency:** EUR - Euro**Institution:** IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri**Principal Investigator:** Federico Cappuzzo

<b>Experimental arm (Lurbinectedin) (Group A)</b>			
<b>Trial Subject Visits <sup>1</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	<b>Visit Cost</b>	<b>Number of Visits</b>	<b>Total Visit Cost</b>
Screening	953.52	1	953.52
Cycle 1 D1	735.44	1	735.44
Cycle 1 D8	509.82	1	509.82
Further Cycles D1 (5 Cycles)	817.22	5	4,086.10
Further Cycles D8 (5 Cycles)	121.80	5	609.00
End of treatment (EOT)	566.66	1	566.66
Follow-up	99.76	1	99.76
<b>Total Cost Per Trial Subject</b>	<b>3,804.22</b>		<b>7,560.30</b>

<b>Additional Trial Subject / Treatment Related Costs <sup>2</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	
Survival Follow-up <sup>8</sup>	103.24
Unscheduled Visit (if applicable) <sup>3</sup>	INVOICE
Screen Failure <sup>4</sup>	953.52
ECG, repeat if clinically indicated	67.28
ECHO	266.80
MUGA	266.80
Urine Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Serum Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Patient-reported outcomes (LCSS questionnaire), outside of Screening <sup>6</sup>	18.56
Central Lab - PGx blood sample incl. prep and ship (optional substudy)	22.04
Chest CT Scan w/ Contrast or other areas of interest	928.00
MRI of Chest w/ Contrast or other areas of interest	928.00
Tumor Response Criteria, RECIST WHO	184.44
Hematology <sup>7</sup>	23.20
Biochemistry <sup>7</sup>	55.68
G-CSF (generics)	AS INVOICED

<b>Additional Trial Related Costs / Site Costs <sup>5</sup> (payable based on valid invoice, inclusive of applicable overhead)</b>	

## ALLEGATO 1

Footnotes: / Note di piè di pagina:

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures and associated activities / logistics, study drug dispensing and accountability, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) Costo che comprende, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, quanto segue: tempo trascorso dal personale con il soggetto dello studio durante le procedure e le attività associate / di logistica, distribuzione del farmaco in studio e contabilità, segnalazione di AE/SAE, compilazione di CRF/eCRF e risoluzione dei chiarimenti, partecipazione a seminari, ispezioni, visite di monitoraggio, assegnazione dei numeri dei soggetti e di randomizzazione, manutenzione degli archivi del progetto.

(2) If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Institution. These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / (2) Se applicabile, saranno rimborsati dopo l'immissione dei dati nelle CRF da parte dell'Ente. Questi costi saranno rimborsati per le procedure condizionali/valutazioni eseguite secondo il protocollo (ed eventuali modifiche implementate) e quando la loro esecuzione sia stata giustificata. Le procedure/valutazioni condizionali sono quelle a cui un soggetto dello studio potrebbe o meno essere stato sottoposto nel corso di una visita programmata, procedure/valutazioni ripetute al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e/o procedure/valutazioni nel corso di una visita programmata o al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e che potrebbero essere una a esclusione dell'altra (ad es. o TC o RM; o ECO o MUGA, ecc.). Da notare che le procedure/valutazioni richieste per tutti i soggetti dello studio sono già incluse nella tabella "Costo totale per soggetto dello studio" e di conseguenza sono escluse dai rimborsi aggiuntivi.

(3) To be paid based on actual procedures performed, plus applicable additional services and overhead. / (3) Da pagare in base alle procedure realmente eseguite, oltre a servizi e spese generali aggiuntivi pertinenti.

(4) Pursuant to the Agreement, 1 (one) Screen Failure for every 4 (four) randomized Trial Subjects will be reimbursed at the cost set forth above. Failure to adhere to the above limits will not create Sponsor or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / (4) Ai sensi del Contratto, sarà rimborsato 1 (uno) screen failure ogni 4 (quattro) soggetti dello studio randomizzati al costo suindicato. In caso di mancato rispetto dei suddetti limiti, non potrà essere invocata la responsabilità dello Sponsor o della CRO per risarcimenti attribuiti alla mancata ottemperanza di questi termini e condizioni di pagamento.

(5) Will be reimbursed after receipt of invoice reflecting actual costs. / (5) Saranno rimborsati dopo la ricezione della fattura relativa ai costi effettivi.

(6) Every 6 weeks ( $\pm$  one week) (from randomization). / (6) Ogni 6 settimane ( $\pm$  una settimana) (dalla randomizzazione).

(7) Further Cycles D8 - Always if grade  $\geq$  3 hematological abnormalities or a dose modification occurred in the preceding cycle. / (7) G8 di cicli successivi - Sempre se nel ciclo precedente si sono verificate anomalie ematologiche di grado  $\geq$  3 o una modifica della dose.

(8) Survival Follow-up - Trial Subjects will be followed for survival every three months ( $\pm$  two weeks) during the first 18 months after randomization, and then once every six months ( $\pm$  four weeks) until death of any cause or date of study termination, whichever occurs first. / (8) Follow-up della sopravvivenza: i soggetti dello studio saranno seguiti per la sopravvivenza ogni tre mesi ( $\pm$  due settimane) durante i primi 18 mesi dopo la randomizzazione e poi una volta ogni sei mesi ( $\pm$  quattro settimane) fino alla morte per qualsiasi causa o alla data di conclusione dello studio, a seconda di quale circostanza si verifica per prima.

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by Sponsor under terms in the Agreement. / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate dallo Sponsor secondo i termini del Contratto.

Payments will be prorated based on the number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente in base al numero di visite completate; i pagamenti delle visite si baseranno sulle CRF completate.

All costs above include applicable overhead (operating costs). / Tutti i costi suddetti includono le spese generali applicabili (costi operativi).

## ALLEGATO 1

**Group B Lurbinectedin plus Irinotecan/Gruppo B Lurbinectedin più Irinotecan:**

**Sponsor:** Pharma Mar S.A.  
**Protocol Number:** PM1183-C-008-21  
 A Randomized, Multicenter, Open-label,  
 Phase III Study of Lurbinectedin Single-  
 Agent or Lurbinectedin in Combination with  
**Title:** Irinotecan versus Investigator's Choice  
 (Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small  
 Cell Lung Cancer (SCLC) Patients  
 (LAGOON Trial)  
**Protocol Version:** 1.0 / 01 September 2021  
**Project:** 7026251  
**Location:** Italy  
**Overhead Percent:** 16.00%  
**Currency:** EUR - Euro  
**Institution:** IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri  
**Principal Investigator:** Federico Cappuzzo

<b>Experimental arm (Lurbinectedin plus Irinotecan) (Group B)</b>			
<b>Trial Subject Visits <sup>1</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	<b>Visit Cost</b>	<b>Number of Visits</b>	<b>Total Visit Cost for 6 Cycles</b>
Screening	953.52	1	953.52
Cycle 1 D1	943.08	1	943.08
Cycle 1 D3	143.26	1	143.26
Cycle 1 D8	747.62	1	747.62
Further Cycles D1 (5 Cycles)	995.86	5	4,979.30
Further Cycles D8 (5 Cycles)	470.38	5	2,351.90
End of treatment (EOT)	566.66	1	566.66
Follow-up	99.76	1	99.76
<b>Total Cost Per Trial Subject</b>	<b>4,920.14</b>		<b>10,785.10</b>

<b>Additional Trial Subject / Treatment Related Costs <sup>2</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	
Survival Follow-up <sup>8</sup>	103.24
Unscheduled Visit (if applicable) <sup>3</sup>	INVOICE
Screen Failure <sup>4</sup>	953.52
ECG, repeat if clinically indicated	67.28
ECHO	266.80
MUGA	266.80
Urine Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Serum Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Patient-reported outcomes (LCSS questionnaire), outside of Screening <sup>6</sup>	18.56
Central Lab - PGx blood sample incl. prep and ship (optional substudy)	22.04
Chest CT Scan w/ Contrast or other areas of interest	928.00
MRI of Chest w/ Contrast or other areas of interest	928.00
Tumor Response Criteria, RECIST WHO	184.44
Hematology <sup>7</sup>	23.20
Biochemistry <sup>7</sup>	55.68
<b>G-CSF (generics)</b>	<b>AS INVOICED</b>

<b>Additional Trial Related Costs / Site Costs <sup>5</sup> (payable based on valid invoice, inclusive of applicable overhead)</b>	

## ALLEGATO 1

Footnotes: / Note di piè di pagina:

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures and associated activities / logistics, study drug dispensing and accountability, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) Costo che comprende, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, quanto segue: tempo trascorso dal personale con il soggetto dello studio durante le procedure e le attività associate / di logistica, distribuzione del farmaco in studio e contabilità, segnalazione di AE/SAE, compilazione di CRF/eCRF e risoluzione dei chiarimenti, partecipazione a seminari, ispezioni, visite di monitoraggio, assegnazione dei numeri dei soggetti e di randomizzazione, manutenzione degli archivi del progetto.

(2) If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Institution. These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / (2) Se applicabile, saranno rimborsati dopo l'immissione dei dati nelle CRF da parte dell'Ente. Questi costi saranno rimborsati per le procedure condizionali/valutazioni eseguite secondo il protocollo (ed eventuali modifiche implementate) e quando la loro esecuzione sia stata giustificata. Le procedure/valutazioni condizionali sono quelle a cui un soggetto dello studio potrebbe o meno essere stato sottoposto nel corso di una visita programmata, procedure/valutazioni ripetute al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e/o procedure/valutazioni nel corso di una visita programmata o al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e che potrebbero essere una a esclusione dell'altra (ad es. o TC o RM; o ECO o MUGA, ecc.). Da notare che le procedure/valutazioni richieste per tutti i soggetti dello studio sono già incluse nella tabella "Costo totale per soggetto dello studio" e di conseguenza sono escluse dai rimborsi aggiuntivi.

(3) To be paid based on actual procedures performed, plus applicable additional services and overhead. / (3) Da pagare in base alle procedure realmente eseguite, oltre a servizi e spese generali aggiuntivi pertinenti.

(4) Pursuant to the Agreement, 1 (one) Screen Failure for every 4 (four) randomized Trial Subjects will be reimbursed at the cost set forth above. Failure to adhere to the above limits will not create Sponsor or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / (4) Ai sensi del Contratto, sarà rimborsato 1 (uno) screen failure ogni 4 (quattro) soggetti dello studio randomizzati al costo suindicato. In caso di mancato rispetto dei suddetti limiti, non potrà essere invocata la responsabilità dello Sponsor o della CRO per risarcimenti attribuiti alla mancata ottemperanza di questi termini e condizioni di pagamento.

(5) Will be reimbursed after receipt of invoice reflecting actual costs. / (5) Saranno rimborsati dopo la ricezione della fattura relativa ai costi effettivi.

(6) Every 6 weeks ( $\pm$  one week) (from randomization). / (6) Ogni 6 settimane ( $\pm$  una settimana) (dalla randomizzazione).

(7) Further Cycles D8 - Always if grade  $\geq$  3 hematological abnormalities or a dose modification occurred in the preceding cycle. / (7) G8 di cicli successivi - Sempre se nel ciclo precedente si sono verificate anomalie ematologiche di grado  $\geq$  3 o una modifica della dose.

(8) Survival Follow-up - Trial Subjects will be followed for survival every three months ( $\pm$  two weeks) during the first 18 months after randomization, and then once every six months ( $\pm$  four weeks) until death of any cause or date of study termination, whichever occurs first. / (8) Follow-up della sopravvivenza: i soggetti dello studio saranno seguiti per la sopravvivenza ogni tre mesi ( $\pm$  due settimane) durante i primi 18 mesi dopo la randomizzazione e poi una volta ogni sei mesi ( $\pm$  quattro settimane) fino alla morte per qualsiasi causa o alla data di conclusione dello studio, a seconda di quale circostanza si verifica per prima.

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by Sponsor under terms in the Agreement. / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate dallo Sponsor secondo i termini del Contratto.

Payments will be prorated based on the number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente in base al numero di visite completate; i pagamenti delle visite si baseranno sulle CRF completate.

All costs above include applicable overhead (operating costs). / Tutti i costi suddetti includono le spese generali applicabili (costi operativi).

## ALLEGATO 1

## Group C Topotecan IV/Gruppo C Topotecan IV:

**Sponsor:** Pharma Mar S.A.  
**Protocol Number:** PM1183-C-008-21  
 A Randomized, Multicenter, Open-label,  
 Phase III Study of Lurbinectedin Single-  
 Agent or Lurbinectedin in Combination with  
**Title:** Irinotecan versus Investigator's Choice  
 (Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small  
 Cell Lung Cancer (SCLC) Patients  
 (LAGOON Trial)  
**Protocol Version:** 1.0 / 01 September 2021  
**Project:** 7026251  
**Location:** Italy  
**Overhead Percent:** 16.00%  
**Currency:** EUR - Euro  
**Institution:** IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri  
**Principal Investigator:** Federico Cappuzzo

<b>Control Arm (Topotecan IV) (Group C)</b>			
<b>Trial Subject Visits <sup>1</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	<b>Visit Cost</b>	<b>Number of Visits</b>	<b>Total Visit Cost</b>
Screening	953.52	1	953.52
Cycle 1 D1	528.96	1	528.96
Cycle 1 D2	219.36	1	219.36
Cycle 1 D3	219.36	1	219.36
Cycle 1 D4	219.36	1	219.36
Cycle 1 D5	219.36	1	219.36
Cycle 1 D8	248.82	1	248.82
Further Cycles D1 (5 Cycles)	712.24	5	3,561.20
Further Cycles D2 (5 Cycles)	219.36	5	1,096.78
Further Cycles D3 (5 Cycles)	219.36	5	1,096.78
Further Cycles D4 (5 Cycles)	219.36	5	1,096.78
Further Cycles D5 (5 Cycles)	219.36	5	1,096.78
Further Cycles D8 (5 Cycles)	169.94	5	849.70
End of treatment (EOT)	544.62	1	544.62
Follow-up	99.76	1	99.76
<b>Total Cost Per Trial Subject</b>	<b>5,012.71</b>		<b>12,051.12</b>

<b>Additional Trial Subject / Treatment Related Costs <sup>2</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	
Survival Follow-up <sup>8</sup>	103.24
Unscheduled Visit (if applicable) <sup>3</sup>	INVOICE
Screen Failure <sup>4</sup>	953.52
Prophylactic medication (if not SOC)	INVOICE
ECG, repeat if clinically indicated	67.28
ECHO	266.80
MUGA	266.80
Urine Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Serum Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Patient-reported outcomes (LCSS questionnaire), outside of Screening <sup>6</sup>	18.56
Central Lab - PGx blood sample incl. prep and ship (optional substudy)	22.04
Chest CT Scan w/ Contrast or other areas of interest	928.00
MRI of Chest w/ Contrast or other areas of interest	928.00
Tumor Response Criteria, RECIST WHO	184.44
Hematology <sup>7</sup>	23.20
Biochemistry <sup>7</sup>	55.68
G-CSF (generics)	AS INVOICED

<b>Additional Trial Related Costs / Site Costs <sup>5</sup> (payable based on valid invoice, inclusive of applicable overhead)</b>	

## ALLEGATO 1

Footnotes: / Note di piè di pagina:

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures and associated activities / logistics, study drug dispensing and accountability, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) Costo che comprende, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, quanto segue: tempo trascorso dal personale con il soggetto dello studio durante le procedure e le attività associate / di logistica, distribuzione del farmaco in studio e contabilità, segnalazione di AE/SAE, compilazione di CRF/eCRF e risoluzione dei chiarimenti, partecipazione a seminari, ispezioni, visite di monitoraggio, assegnazione dei numeri dei soggetti e di randomizzazione, manutenzione degli archivi del progetto.

(2) If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Institution. These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / (2) Se applicabile, saranno rimborsati dopo l'immissione dei dati nelle CRF da parte dell'Ente. Questi costi saranno rimborsati per le procedure condizionali/valutazioni eseguite secondo il protocollo (ed eventuali modifiche implementate) e quando la loro esecuzione sia stata giustificata. Le procedure/valutazioni condizionali sono quelle a cui un soggetto dello studio potrebbe o meno essere stato sottoposto nel corso di una visita programmata, procedure/valutazioni ripetute al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e/o procedure/valutazioni nel corso di una visita programmata o al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e che potrebbero essere una a esclusione dell'altra (ad es. o TC o RM; o ECO o MUGA, ecc.). Da notare che le procedure/valutazioni richieste per tutti i soggetti dello studio sono già incluse nella tabella "Costo totale per soggetto dello studio" e di conseguenza sono escluse dai rimborsi aggiuntivi.

(3) To be paid based on actual procedures performed, plus applicable additional services and overhead. / (3) Da pagare in base alle procedure realmente eseguite, oltre a servizi e spese generali aggiuntivi pertinenti.

(4) Pursuant to the Agreement, 1 (one) Screen Failure for every 4 (four) randomized Trial Subjects will be reimbursed at the cost set forth above. Failure to adhere to the above limits will not create Sponsor or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / (4) Ai sensi del Contratto, sarà rimborsato 1 (uno) screen failure ogni 4 (quattro) soggetti dello studio randomizzati al costo suindicato. In caso di mancato rispetto dei suddetti limiti, non potrà essere invocata la responsabilità dello Sponsor o della CRO per risarcimenti attribuiti alla mancata ottemperanza di questi termini e condizioni di pagamento.

(5) Will be reimbursed after receipt of invoice reflecting actual costs. / (5) Saranno rimborsati dopo la ricezione della fattura relativa ai costi effettivi.

(6) Every 6 weeks ( $\pm$  one week) (from randomization). / (6) Ogni 6 settimane ( $\pm$  una settimana) (dalla randomizzazione).

(7) Further Cycles D8 - Always if grade  $\geq$  3 hematological abnormalities or a dose modification occurred in the preceding cycle. / (7) G8 di cicli successivi - Sempre se nel ciclo precedente si sono verificate anomalie ematologiche di grado  $\geq$  3 o una modifica della dose.

(8) Survival Follow-up - Trial Subjects will be followed for survival every three months ( $\pm$  two weeks) during the first 18 months after randomization, and then once every six months ( $\pm$  four weeks) until death of any cause or date of study termination, whichever occurs first. / (8) Follow-up della sopravvivenza: i soggetti dello studio saranno seguiti per la sopravvivenza ogni tre mesi ( $\pm$  due settimane) durante i primi 18 mesi dopo la randomizzazione e poi una volta ogni sei mesi ( $\pm$  quattro settimane) fino alla morte per qualsiasi causa o alla data di conclusione dello studio, a seconda di quale circostanza si verifica per prima.

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by Sponsor under terms in the Agreement. / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate dallo Sponsor secondo i termini del Contratto.

Payments will be prorated based on the number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente in base al numero di visite completate; i pagamenti delle visite si baseranno sulle CRF completate.

All costs above include applicable overhead (operating costs). / Tutti i costi suddetti includono le spese generali applicabili (costi operativi).

## ALLEGATO 1

**Group C Topotecan Oral/Gruppo C Topotecan Orale:****Sponsor:** Pharma Mar S.A.**Protocol Number:** PM1183-C-008-21A Randomized, Multicenter, Open-label,  
Phase III Study of Lurbinectedin Single-  
Agent or Lurbinectedin in Combination with**Title:** Irinotecan versus Investigator's Choice  
(Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small  
Cell Lung Cancer (SCLC) Patients  
(LAGOON Trial)**Protocol Version:** 1.0 / 01 September 2021**Project:** 7026251**Location:** Italy**Overhead Percent:** 16.00%**Currency:** EUR - Euro**Institution:** IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri**Principal Investigator:** Federico Cappuzzo

<b>Control Arm (Topotecan Oral) (Group C)</b>			
<b>Trial Subject Visits <sup>1</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	<b>Visit Cost</b>	<b>Number of Visits</b>	<b>Total Visit Cost</b>
Screening	953.52	1	953.52
Cycle 1 D1	243.02	1	243.02
Cycle 1 D8	248.82	1	248.82
Further Cycles D1 (5 Cycles)	566.66	5	2,833.30
Further Cycles D8 (5 Cycles)	169.94	5	849.70
End of treatment (EOT)	544.62	1	544.62
Follow-up	99.76	1	99.76
<b>Total Cost Per Trial Subject</b>	<b>2,826.34</b>		<b>5,772.74</b>

<b>Additional Trial Subject / Treatment Related Costs <sup>2</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	
Survival Follow-up <sup>8</sup>	103.24
Unscheduled Visit (if applicable) <sup>3</sup>	INVOICE
Screen Failure <sup>4</sup>	953.52
Prophylactic medication (if not SOC)	INVOICE
ECG, repeat if clinically indicated	67.28
ECHO	266.80
MUGA	266.80
Urine Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Serum Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Patient-reported outcomes (LCSS questionnaire), outside of Screening <sup>6</sup>	18.56
Central Lab - PGx blood sample incl. prep and ship (optional substudy)	22.04
Chest CT Scan w/ Contrast or other areas of interest	928.00
MRI of Chest w/ Contrast or other areas of interest	928.00
Tumor Response Criteria, RECIST WHO	184.44
Hematology <sup>7</sup>	23.20
Biochemistry <sup>7</sup>	55.68
<b>G-CSF (generics)</b>	<b>AS INVOICED</b>

<b>Additional Trial Related Costs / Site Costs <sup>5</sup> (payable based on valid invoice, inclusive of applicable overhead)</b>	

## ALLEGATO 1

Footnotes: / Note di piè di pagina:

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures and associated activities / logistics, study drug dispensing and accountability, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) Costo che comprende, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, quanto segue: tempo trascorso dal personale con il soggetto dello studio durante le procedure e le attività associate / di logistica, distribuzione del farmaco in studio e contabilità, segnalazione di AE/SAE, compilazione di CRF/eCRF e risoluzione dei chiarimenti, partecipazione a seminari, ispezioni, visite di monitoraggio, assegnazione dei numeri dei soggetti e di randomizzazione, manutenzione degli archivi del progetto.

(2) If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Institution. These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / (2) Se applicabile, saranno rimborsati dopo l'immissione dei dati nelle CRF da parte dell'Ente. Questi costi saranno rimborsati per le procedure condizionali/valutazioni eseguite secondo il protocollo (ed eventuali modifiche implementate) e quando la loro esecuzione sia stata giustificata. Le procedure/valutazioni condizionali sono quelle a cui un soggetto dello studio potrebbe o meno essere stato sottoposto nel corso di una visita programmata, procedure/valutazioni ripetute al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e/o procedure/valutazioni nel corso di una visita programmata o al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e che potrebbero essere una a esclusione dell'altra (ad es. o TC o RM; o ECO o MUGA, ecc.). Da notare che le procedure/valutazioni richieste per tutti i soggetti dello studio sono già incluse nella tabella "Costo totale per soggetto dello studio" e di conseguenza sono escluse dai rimborsi aggiuntivi.

(3) To be paid based on actual procedures performed, plus applicable additional services and overhead. / (3) Da pagare in base alle procedure realmente eseguite, oltre a servizi e spese generali aggiuntivi pertinenti.

(4) Pursuant to the Agreement, 1 (one) Screen Failure for every 4 (four) randomized Trial Subjects will be reimbursed at the cost set forth above. Failure to adhere to the above limits will not create Sponsor or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / (4) Ai sensi del Contratto, sarà rimborsato 1 (uno) screen failure ogni 4 (quattro) soggetti dello studio randomizzati al costo suindicato. In caso di mancato rispetto dei suddetti limiti, non potrà essere invocata la responsabilità dello Sponsor o della CRO per risarcimenti attribuiti alla mancata ottemperanza di questi termini e condizioni di pagamento.

(5) Will be reimbursed after receipt of invoice reflecting actual costs. / (5) Saranno rimborsati dopo la ricezione della fattura relativa ai costi effettivi.

(6) Every 6 weeks ( $\pm$  one week) (from randomization). / (6) Ogni 6 settimane ( $\pm$  una settimana) (dalla randomizzazione).

(7) Further Cycles D8 - Always if grade  $\geq$  3 hematological abnormalities or a dose modification occurred in the preceding cycle. / (7) G8 di cicli successivi - Sempre se nel ciclo precedente si sono verificate anomalie ematologiche di grado  $\geq$  3 o una modifica della dose.

(8) Survival Follow-up - Trial Subjects will be followed for survival every three months ( $\pm$  two weeks) during the first 18 months after randomization, and then once every six months ( $\pm$  four weeks) until death of any cause or date of study termination, whichever occurs first. / (8) Follow-up della sopravvivenza: i soggetti dello studio saranno seguiti per la sopravvivenza ogni tre mesi ( $\pm$  due settimane) durante i primi 18 mesi dopo la randomizzazione e poi una volta ogni sei mesi ( $\pm$  quattro settimane) fino alla morte per qualsiasi causa o alla data di conclusione dello studio, a seconda di quale circostanza si verifica per prima.

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by Sponsor under terms in the Agreement. / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate dallo Sponsor secondo i termini del Contratto.

Payments will be prorated based on the number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente in base al numero di visite completate; i pagamenti delle visite si baseranno sulle CRF completate.

All costs above include applicable overhead (operating costs). / Tutti i costi suddetti includono le spese generali applicabili (costi operativi).

## ALLEGATO 1

**Group C Irinotecan/Gruppo C Irinotecan:****Sponsor:** Pharma Mar S.A.**Protocol Number:** PM1183-C-008-21A Randomized, Multicenter, Open-label,  
Phase III Study of Lurbinectedin Single-  
Agent or Lurbinectedin in Combination with**Title:** Irinotecan versus Investigator's Choice  
(Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small  
Cell Lung Cancer (SCLC) Patients  
(LAGOON Trial)**Protocol Version:** 1.0 / 01 September 2021**Project:** 7026251**Location:** Italy**Overhead Percent:** 16.00%**Currency:** EUR - Euro**Institution:** IFO-Istituti Fisioterapici Ospitalieri**Principal Investigator:** Federico Cappuzzo

<b>Control Arm (Irinotecan) (Group C)</b>			
<b>Trial Subject Visits <sup>1</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	<b>Visit Cost</b>	<b>Number of Visits</b>	<b>Total Visit Cost</b>
Screening	953.52	1	953.52
Cycle 1 D1	763.28	1	763.28
Cycle 1 D4	227.94	1	227.94
Cycle 1 D8	270.86	1	270.86
Further Cycles D1 (5 Cycles)	845.06	5	4,225.30
Further Cycles D8 (5 Cycles)	191.98	5	959.90
End of treatment (EOT)	566.66	1	566.66
Follow-up	99.76	1	99.76
<b>Total Cost Per Trial Subject</b>	<b>3,919.06</b>		<b>8,067.22</b>

<b>Additional Trial Subject / Treatment Related Costs <sup>2</sup> (inclusive of applicable overhead)</b>	
Survival Follow-up <sup>8</sup>	103.24
Unscheduled Visit (if applicable) <sup>3</sup>	INVOICE
Screen Failure <sup>4</sup>	953.52
ECG, repeat if clinically indicated	67.28
ECHO	266.80
MUGA	266.80
Urine Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Serum Pregnancy Test (if applicable)	19.72
Patient-reported outcomes (LCSS questionnaire), outside of Screening <sup>6</sup>	18.56
Central Lab - PGx blood sample incl. prep and ship (optional substudy)	22.04
Chest CT Scan w/ Contrast or other areas of interest	928.00
MRI of Chest w/ Contrast or other areas of interest	928.00
Tumor Response Criteria, RECIST WHO	184.44
Hematology <sup>7</sup>	23.20
Biochemistry <sup>7</sup>	55.68
G-CSF (generics)	AS INVOICED

<b>Additional Trial Related Costs / Site Costs <sup>5</sup> (payable based on valid invoice, inclusive of applicable overhead)</b>	



## ALLEGATO 1

Footnotes: / Note di piè di pagina:

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures and associated activities / logistics, study drug dispensing and accountability, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) Costo che comprende, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, quanto segue: tempo trascorso dal personale con il soggetto dello studio durante le procedure e le attività associate / di logistica, distribuzione del farmaco in studio e contabilità, segnalazione di AE/SAE, compilazione di CRF/eCRF e risoluzione dei chiarimenti, partecipazione a seminari, ispezioni, visite di monitoraggio, assegnazione dei numeri dei soggetti e di randomizzazione, manutenzione degli archivi del progetto.

(2) If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Institution. These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / (2) Se applicabile, saranno rimborsati dopo l'immissione dei dati nelle CRF da parte dell'Ente. Questi costi saranno rimborsati per le procedure condizionali/valutazioni eseguite secondo il protocollo (ed eventuali modifiche implementate) e quando la loro esecuzione sia stata giustificata. Le procedure/valutazioni condizionali sono quelle a cui un soggetto dello studio potrebbe o meno essere stato sottoposto nel corso di una visita programmata, procedure/valutazioni ripetute al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e/o procedure/valutazioni nel corso di una visita programmata o al di fuori dei tempi di rilevazione del protocollo e che potrebbero essere una a esclusione dell'altra (ad es. o TC o RM; o ECO o MUGA, ecc.). Da notare che le procedure/valutazioni richieste per tutti i soggetti dello studio sono già incluse nella tabella "Costo totale per soggetto dello studio" e di conseguenza sono escluse dai rimborsi aggiuntivi.

(3) To be paid based on actual procedures performed, plus applicable additional services and overhead. / (3) Da pagare in base alle procedure realmente eseguite, oltre a servizi e spese generali aggiuntivi pertinenti.

(4) Pursuant to the Agreement, 1 (one) Screen Failure for every 4 (four) randomized Trial Subjects will be reimbursed at the cost set forth above. Failure to adhere to the above limits will not create Sponsor or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / (4) Ai sensi del Contratto, sarà rimborsato 1 (uno) screen failure ogni 4 (quattro) soggetti dello studio randomizzati al costo suindicato. In caso di mancato rispetto dei suddetti limiti, non potrà essere invocata la responsabilità dello Sponsor o della CRO per risarcimenti attribuiti alla mancata ottemperanza di questi termini e condizioni di pagamento.

(5) Will be reimbursed after receipt of invoice reflecting actual costs. / (5) Saranno rimborsati dopo la ricezione della fattura relativa ai costi effettivi.

(6) Every 6 weeks ( $\pm$  one week) (from randomization). / (6) Ogni 6 settimane ( $\pm$  una settimana) (dalla randomizzazione).

(7) Further Cycles D8 - Always if grade  $\geq$  3 hematological abnormalities or a dose modification occurred in the preceding cycle. / (7) G8 di cicli successivi - Sempre se nel ciclo precedente si sono verificate anomalie ematologiche di grado  $\geq$  3 o una modifica della dose.

(8) Survival Follow-up - Trial Subjects will be followed for survival every three months ( $\pm$  two weeks) during the first 18 months after randomization, and then once every six months ( $\pm$  four weeks) until death of any cause or date of study termination, whichever occurs first. / (8) Follow-up della sopravvivenza: i soggetti dello studio saranno seguiti per la sopravvivenza ogni tre mesi ( $\pm$  due settimane) durante i primi 18 mesi dopo la randomizzazione e poi una volta ogni sei mesi ( $\pm$  quattro settimane) fino alla morte per qualsiasi causa o alla data di conclusione dello studio, a seconda di quale circostanza si verifica per prima.

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by Sponsor under terms in the Agreement. / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate dallo Sponsor secondo i termini del Contratto.

Payments will be prorated based on the number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente in base al numero di visite completate; i pagamenti delle visite si baseranno sulle CRF completate.

All costs above include applicable overhead (operating costs). / Tutti i costi suddetti includono le spese generali applicabili (costi operativi).

## ALLEGATO 1

Allegato B	Annex B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dato personale</b> - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Personal Data</b> - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trattamento</b> - 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;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Processing</b> - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pseudonimizzazione</b> - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pseudonymisation</b> - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Titolare del trattamento</b> - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità 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;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Data Controller</b> - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law, the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or Member State law;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Responsabile del trattamento</b> - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Data Processor</b> - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consenso dell'interessato</b> - qualsiasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consent of the Data Subject</b> - any freely given,</li> </ul>

## ALLEGATO 1

manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;	specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her;
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Violazione dei dati personali</b> - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Personal Data Breach</b> - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dati relativi alla salute</b> - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Medical Data</b> - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dati genetici</b> - 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;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Genetic data</b> - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Campione biologico</b> - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biological sample</b> - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sponsor/Promotore</b> - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sponsor/Promoter</b> - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRO</b> – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRO</b> – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monitor</b> – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monitor</b> – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor/CRO;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Auditor</b> – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Auditor</b> – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor/CRO.</li> </ul>