



**“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO
Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI**

Determina Dirigenziale N. 1150 del 06/11/2020

PROPONENTE: Direttore Scientifico

OGGETTO: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata: “516-005 - Studio randomizzato di Fase III su Sitravatinib in combinazione con Nivolumab rispetto a Docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint (SAPPHIRE)” - (Studio multicentrico sponsor promosso da Mirati Therapeutics Inc. – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001043-41 - Prot. 36-20P del Registro) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società Pharmaceutical Research Associates Italy srl.

- Comodato d’uso gratuito n. 1 ECG Schiller Mod. CARDIOVIT FT-1

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

Oggetto: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata: “**516-005** - Studio randomizzato di Fase III su Sitravatinib in combinazione con Nivolumab rispetto a Docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint (SAPPHIRE)” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Mirati Therapeutics Inc. – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001043-41 - Prot. 36-20P del Registro*) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società Pharmaceutical Research Associates Italy srl.

- Comodato d’uso gratuito n. 1 ECG Schiller Mod. CARDIOVIT FT-1

Il Direttore Scientifico

VISTO il Piano di Organizzazione e Sviluppo dell’IRCCS “Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori – Fondazione G. Pascale”, denominato “Atto Aziendale”, adottato con deliberazione del Direttore Generale n. 91 del 06.02.2017 ed approvato con decreto del Commissario ad acta per il piano di rientro n. 22 del 23.03.2017 (in BURC n. 26 del 27.03.2017) e delibera presa atto Istituto n. 225 del 28.03.2017;

- lo Statuto dell’Ente, ed in particolare il comma 2 dell’art. 2, il quale stabilisce che l’Istituto ha come scopo la promozione ed attuazione della ricerca in campo oncologico, al fine di concorrere alla individuazione di nuovi ed idonei indirizzi in materia di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie tumorali;
- il D.M.S. 15/07/1997, (in G.U.R.I. 18/08/1997, s.o. n. 162) di recepimento delle linee guida dell’Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;
- 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 di medicinali per uso clinico”;
- la delibera n. 803 del 26/09/2008 ad oggetto “DM 21.12.2007: a) Delega al Comitato Etico Indipendente dell’Ente per la valutazione delle documentazioni tecniche di cui all’allegato 1 del Decreto medesimo; b) Nomina Responsabile Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico;
- 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. 214 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);

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- il Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52 “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. (GU n.136 del 12-6-2019);
- il Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 “*Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici*”;
- la Delibera della Giunta Regionale della Campania, n. 16 del 23.01.2014 ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del Decreto del Ministero della Salute 08 febbraio 2013 – Riorganizzazione e Funzionamento dei Comitati Etici in Regione Campania”;
- la Disposizione del Direttore Generale n. 66 del 03.03.2014 ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione della Delibera della Giunta Regionale della Campania, n. 16 del 23.01.2014. Nomina Comitato Etico IRCCS Pascale”;
- il nuovo Regolamento dell’Ente recante “*Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche*” approvato con delibera n. 870 del 31.10.2019;
- il “*Nuovo Regolamento di funzionamento del Comitato Etico*” approvato con delibera n. 409 del 10.06.2014 e s.m.i.;
- la Delibera n. 272 del 31.03.2020 ad oggetto: “Proroga della composizione e delle attività del Comitato Etico IRCCS Pascale sino al 01.03.2021”;
- la delibera n. 854 del 29.10.2018, esecutiva ai sensi di legge, ad oggetto: “Conferimento delega al Direttore Scientifico per la sottoscrizione dei contratti relativi all’esecuzione di protocolli sperimentali “sponsor” e “no-profit”;

ATTESO

che la Società PRA Italy srl, sede in Via Borgogna 8 – 20122 Milano (P.Iva 03977990963), ha formulato, in nome e per conto di Mirati Therapeutics Inc., promotore dello studio in argomento, proposta di contratto di collaborazione scientifica per la esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* denominata: “**516-005** - Studio randomizzato di Fase III su Sitravatinib in combinazione con Nivolumab rispetto a Docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint (SAPPHIRE)” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Mirati Therapeutics Inc. – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001043-41 - Prot. 36-20P del Registro*);

DATO ATTO

che PRA Italy srl, ha provveduto al versamento, mediante bonifico bancario, dell’importo stabilito dalla Regione Campania con Delibera n.16/2014 (All.1), pari a €

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

3.002,00 quale pagamento dei diritti di esame e parere CEI, di cui alla fattura n. 1300000453 del 23.06.2020;

ATTESO

che per il protocollo di studio di che trattasi è stato rilasciato il parere favorevole del Comitato Etico IRCCS Pascale nella seduta del 17.06.2020 e dell’A.I.F.A. (Agenzia Italiana del Farmaco – Nota datata 30.09.2020);

- che lo studio sarà condotto presso la S.C. “Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare” dell’Istituto, sotto la responsabilità del Dott. A. Morabito, Direttore della stessa, senza alcun costo aggiuntivo per l’Ente tenuto conto che i farmaci in studio e tutto il materiale necessario alla conduzione della sperimentazione saranno forniti gratuitamente dal promotore dello studio che riconosce peraltro all’Istituto gli importi di seguito dettagliati per ogni paziente che abbia completato lo studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo:

- € 8.605,85 esente IVA (ai sensi dell’Art. 7-ter DPR n. 633/72) per ogni paziente completato e valutabile nel Braccio Nivolumab/Sitravatinib;
- € 7.949,15 esente IVA per ogni paziente completato e valutabile nel Braccio Docetaxel;

- che il compenso per singolo paziente che non abbia completato l’intero ciclo di trattamento sarà determinato in base al numero di visite realmente effettuate, secondo gli importi disciplinati dall’accordo di collaborazione scientifica;

- che PRA Italy srl corrisponderà altresì i compensi relativi all’esecuzione di tutti gli eventuali esami strumentali e di laboratorio, screening failure, analisi esplorative, visite aggiuntive e visite di follow up non inizialmente previsti dal protocollo;

- che le somme verranno corrisposte all’Istituto, entro 45 gg. dalla data di ricezione delle fatture, emesse sulla base delle attività effettivamente svolte e verificate trimestralmente, intestate a: Mirati Therapeutics Inc. c/o PRA UK Ltd. – 500 South Oak Way – Green Park, Reading, RG2 6AD (UK) ed inviate a mezzo mail alle caselle: InvestigatorInvoices@prahs.com; accountspayable@mirati.com, da iscrivere sulla voce di conto 4020105350 “Proventi per Sperimentazione” – Prog. 36-20 P che sarà ripartito ai sensi dell’Art. 9 del Regolamento delle Sperimentazioni Cliniche;

- che la Società PRA Italy srl provvederà in ogni caso a fornire con congruo anticipo l’indicazione degli importi che risultano maturati dall’Istituto e l’eventuale quota a saldo maturata al termine della Sperimentazione, verrà corrisposta al momento della completa raccolta dei dati e risoluzione di eventuali chiarimenti relativi ai dati stessi;

- che il promotore si impegna inoltre a riconoscere all’Istituto, ai sensi dell’Art. 5 – comma 8 del vigente Regolamento interno delle Sperimentazioni Cliniche, approvato

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

con delibera N. 870/2019, un importo “*una tantum*” pari ad € 1.500,00 esente Iva;

- che il Dott. A. Morabito ha comunicato, ai sensi della nuova “Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche”, che all’esecuzione dello studio parteciperà l’equipe di seguito indicata comprensiva di contrattisti e frequentatori nell’ambito delle attività loro assegnate, fermo restando che eventuali richieste di integrazioni o modifiche della stessa saranno solamente acquisite agli atti degli uffici preposti, previo parere favorevole del Direttore Scientifico:

Dott.ri

R. Costanzo - C. Sandomenico - A. Montanino - A. Manzo - V. Sforza - G. Palumbo - G. Esposito - A. Rocco - F. Laudato - S. Damiano - F. Ventre (*Oncologia Medica Toraco-Polmonare*);

M.C. Piccirillo (*S.C. Sperimentazioni Cliniche*);

P. Maiolino - R. D’Aniello - A. D’Avino (*S.C. Farmacia*);

C. La Manna - A. La Rocca - N. Martucci - G. De Luca (*S.C. Oncologia Chirurgica Toraco-Polmonare*);

N. Normanno - M.R. Maiello (*Laboratorio Biologia Cellulare*);

R. De Cecio (*S.C. Anatomia Patologica*);

N. Maurea (*S.C. Cardiologia*);

E. Cavalcanti (*S.C. Medicina di Laboratorio*);

A. Petrillo - C. Picone (*S.C. Radiologia*);

S. Lastoria (*S.C. Medicina Nucleare*);

F. Fiore - R. D’Angelo (*S.C. Radiologia Interventistica*);

A. Aprea - A. Napolitano - G. Montuori - S. Paduano - G. Scarpato - V. Del Prete - D. Rinaldi - T. Centra - M. Formicola - R. Capasso - G. Amalfi - C. Mangiacapre - C. Pannone - L. Campitiello - M. Maione - G. Nocerino - F. Pezzella (*Infermieri*).

- che il Ricercatore Responsabile dello studio, ai sensi della suddetta “Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche” si riserva di comunicare alla SCAR la quota dei proventi economici da destinare a ciascuna unità operativa partecipante;

RITENUTO

di precisare che lo studio avrà una durata presumibile, di circa 3 anni a decorrere dalla data di approvazione del presente provvedimento e che è previsto l’arruolamento, presso questo Istituto, di almeno 3 pazienti (trattandosi di uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo il numero di pazienti per centro può variare in funzione della capacità d’arruolamento di ciascun centro);

- di precisare altresì che lo studio deve essere condotto nel rispetto della normativa vigente e dei regolamenti dell’istituzione presso la quale deve essere svolta, secondo i principi etici fissati nella Dichiarazione di Helsinki e della buona pratica clinica (D.M.S. 15.07.1997) e che - ai sensi dell’art. 3 - Punto 1 - del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 - la sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione:

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- a) che i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;
- b) che il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
- c) che sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui al D.L. 196/2003 e Linee Guida del Garante della Privacy (Deliberazioni n. 52/2008 e 85/2012);
- d) che il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;
- e) che il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;
- f) che il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;
- g) che il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, una persona di riferimento dalla quale sia possibile avere ulteriori informazioni.
- h) che sia scrupolosamente osservato ogni evento avverso che si manifesti nel corso della sperimentazione, che dovrà essere comunicato al Comitato stesso, nonché al Ministero della Salute, secondo le modalità previste dalla vigente normativa;
- i) di non avviare deviazioni dal protocollo, né modifiche allo stesso, senza che il C.E. abbia espresso per iscritto approvazione o parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti o quando la/le modifica/che riguarda/riguardano esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio.
- j) che lo sperimentatore/promotore deve riferire immediatamente al C.E.:
deviazioni dal protocollo o modifiche dello stesso al fine di evitare i rischi immediati per i soggetti dello studio;
modifiche che aumentino il rischio per i soggetti e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio;
tutte le reazioni avverse ai farmaci (ADR) serie ed inattese;
nuove informazioni che possano incidere negativamente sulla sicurezza dei soggetti o sulla conduzione dello studio.

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- k) che deve essere garantito il diritto alla diffusione e/o pubblicazione dei risultati favorevoli o non favorevoli da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte del promotore.

CONSIDERATO che i pazienti reclutati nello studio saranno coperti da apposita polizza assicurativa (Polizza Newline Group N. SYB20972537A);

DATO ATTO che la sperimentazione in argomento è stata inserita nel Database del Ministero della Salute “Osservatorio sulla sperimentazione clinica” (*EudraCT Number 2019-001043-41*);

RITENUTO di approvare e sottoscrivere il contratto di collaborazione scientifica con la Società PRA Italy srl (pervenuto in data 05.11.2020) nel testo allegato alla presente determina quale parte integrante e sostanziale, ad oggetto la esecuzione del protocollo di sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* denominato: “**516-005** - Studio randomizzato di Fase III su Sitravatinib in combinazione con Nivolumab rispetto a Docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint (SAPPHIRE)” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Mirati Therapeutics Inc. – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001043-41 - Prot. 36-20P del Registro*);

ACCERTATO che l’entrata presunta derivante dalla esecuzione della sperimentazione pari a complessivi € 25.160,85 esente IVA (€ 17.211,70 relativi a n. 2 pazienti completati e valutabili nel Braccio Nivolumab/Sitravatinib + € 7.949,15 relativi a n. 1 paziente completato e valutabile nel Braccio Docetaxel) si realizzerà a seguito di emissione delle relative fatture secondo lo schema dei pagamenti di cui al contratto di collaborazione scientifica (l’importo totale della sperimentazione si baserà comunque sul numero effettivo dei pazienti validamente arruolati che hanno completato lo studio);

DATO ATTO che i risultati della Sperimentazione appartengono in via esclusiva alla Società anche per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili, fermo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori;

- che il promotore garantisce, ai sensi dell’art. 5 – comma 3 – *lettera c* del D.M 12.05.2006 “...il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor”;

- di dare mandato al Direttore della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie di emettere, a seguito dell’approvazione del presente provvedimento, fattura dell’importo di € 1.500,00 esente Iva a titolo di riconoscimento “*una tantum*” da

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC”, intestata a: Mirati Therapeutics Inc. c/o PRA UK Ltd. – 500 South Oak Way – Green Park, Reading, RG2 6AD (UK) ed inviata a mezzo mail alle caselle: InvestigatorInvoices@prahs.com; accountspayable@mirati.com, da iscrivere sulla voce WBS CISC - conto 4020302050 "Altri proventi diversi/Fondo CISC";

- che il promotore per l’esecuzione della sperimentazione ha inoltre formulato richiesta per la fornitura in comodato d’uso gratuito dell’apparecchiatura di seguito indicata con manutenzione gratuita:

- N. 1 ECG Schiller Mod. CARDIOVIT FT-1

RITENUTO

di precisare che la suddetta apparecchiatura verrà utilizzata esclusivamente nell’ambito del protocollo sperimentale e sarà ritirata, a cura del promotore, al termine dello studio oppure alla data di risoluzione anticipata, per qualsiasi causa, della convenzione e che tutto il materiale necessario al funzionamento della stessa sarà gratuitamente fornito dal promotore medesimo che si farà anche carico delle spese di trasporto, installazione, manutenzione e verifiche periodiche;

- di dichiarare la presente determina provvisoriamente esecutiva per consentire l’attivazione della sperimentazione;

ATTESTATO

che il presente provvedimento, a seguito dell’istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è legittimo e utile per il servizio pubblico;

Il Direttore Scientifico, giusta delega conferita in virtù del provvedimento n. 854/18

DISPONE

1) di autorizzare, l’esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica *sponsor* dal titolo: “**516-005** - Studio randomizzato di Fase III su Sitravatinib in combinazione con Nivolumab rispetto a Docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint (SAPPHIRE)” - (*Studio multicentrico sponsor promosso da Mirati Therapeutics Inc. – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001043-41 - Prot. 36-20P del Registro*), da eseguirsi presso la S.C. “Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare dell’Istituto, sotto la responsabilità del Dott. A. Morabito, Direttore della stessa;

2) di approvare e sottoscrivere l’allegato testo del contratto di collaborazione scientifica, che forma parte integrante e sostanziale della presente deliberazione, con la Società PRA Italy srl, sede in Via Borgogna 8 – 20122 Milano (P.Iva 03977990963);

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

3) di dare atto che:

- lo studio avrà una durata presumibile, di circa 3 anni a decorrere dalla data di approvazione del presente provvedimento e che è previsto l'arruolamento, presso questo Istituto, di almeno 3 pazienti (trattandosi di uno studio multicentrico ad arruolamento competitivo il numero di pazienti per centro può variare in funzione della capacità d'arruolamento di ciascun centro);

- l'equipe partecipante allo studio è così costituita:

Dott.ri

R. Costanzo - C. Sandomenico - A. Montanino - A. Manzo - V. Sforza - G. Palumbo - G. Esposito - A. Rocco - F. Laudato - S. Damiano - F. Ventre (*Oncologia Medica Toraco-Polmonare*);

M.C. Piccirillo (*S.C. Sperimentazioni Cliniche*);

P. Maiolino - R. D'Aniello - A. D'Avino (*S.C. Farmacia*);

C. La Manna - A. La Rocca - N. Martucci - G. De Luca (*S.C. Oncologia Chirurgica Toraco-Polmonare*);

N. Normanno - M.R. Maiello (*Laboratorio Biologia Cellulare*);

R. De Cecio (*S.C. Anatomia Patologica*);

N. Maurea (*S.C. Cardiologia*);

E. Cavalcanti (*S.C. Medicina di Laboratorio*);

A. Petrillo - C. Picone (*S.C. Radiologia*);

S. Lastoria (*S.C. Medicina Nucleare*);

F. Fiore - R. D'Angelo (*S.C. Radiologia Interventistica*);

A. Aprea - A. Napolitano - G. Montuori - S. Paduano - G. Scarpato - V. Del Prete - D. Rinaldi - T. Centra - M. Formicola - R. Capasso - G. Amalfi - C. Mangiacapre - C. Pannone - L. Campitiello - M. Maione - G. Nocerino - F. Pezzella (*Infermieri*).

- il Ricercatore Responsabile dello studio, ai sensi della vigente “Disciplina delle Sperimentazioni Cliniche”, si riserva di comunicare alla SCAR la quota dei proventi economici da destinare a ciascuna unità operativa partecipante;

- PRA Italy srl ha provveduto al versamento, mediante bonifico bancario, dell'importo pari a € 3.002,00 quale pagamento dei diritti di esame e parere CEI, di cui alla fattura n. 1300000453 del 23.06.2020;

- lo studio sarà condotto senza alcun costo aggiuntivo per l'Ente tenuto conto che i farmaci in studio e tutto il materiale necessario alla conduzione della sperimentazione saranno forniti gratuitamente dal promotore dello studio che riconosce peraltro all'Istituto gli importi di seguito dettagliati per ogni paziente che abbia completato lo studio clinico secondo le modalità previste dal Protocollo:

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

- € 8.605,85 esente IVA (ai sensi dell'Art. 7-ter DPR n. 633/72) per ogni paziente completato e valutabile nel Braccio Nivolumab/Sitravatinib;
- € 7.949,15 esente IVA per ogni paziente completato e valutabile nel Braccio Docetaxel;

● l'entrata presunta derivante dalla esecuzione della sperimentazione pari a complessivi € 25.160,85 esente IVA (€ 17.211,70 relativi a n. 2 pazienti completati e valutabili nel Braccio Nivolumab/Sitravatinib + € 7.949,15 relativi a n. 1 paziente completato e valutabile nel Braccio Docetaxel) si realizzerà a seguito di emissione delle relative fatture secondo lo schema dei pagamenti di cui al contratto di collaborazione scientifica (l'importo totale della sperimentazione si baserà comunque sul numero effettivo dei pazienti validamente arruolati che hanno completato lo studio);

● il compenso per singolo paziente che non abbia completato l'intero ciclo di trattamento sarà determinato in base al numero di visite realmente effettuate, secondo gli importi disciplinati dall'accordo di collaborazione scientifica;

● PRA Italy srl si impegna inoltre a riconoscere all'Istituto i compensi relativi all'esecuzione di tutti gli eventuali esami strumentali e di laboratorio, screening failure, analisi esplorative, visite aggiuntive e visite di follow up non inizialmente previsti dal protocollo;

● i risultati della Sperimentazione appartengono in via esclusiva alla Società anche per ciò che riguarda eventuali diritti brevettabili, fermo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori;

● il promotore garantisce, ai sensi dell'art. 5 – comma 3 – lettera c del D.M 12.05.2006 “...il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor”;

4) di dare mandato al Direttore della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie di emettere, a seguito dell'approvazione del presente provvedimento, fattura dell'importo di € 1.500,00 esente Iva a titolo di riconoscimento “*una tantum*” da destinare al “Fondo dedicato al funzionamento ed alle attività della CISC”, intestata a: Mirati Therapeutics Inc. c/o PRA UK Ltd. – 500 South Oak Way – Green Park, Reading, RG2 6AD (UK) ed inviata a mezzo mail alle caselle: InvestigatorInvoices@prahs.com; accountspayable@mirati.com, da iscrivere sulla voce WBS CISC - conto 4020302050 “Altri proventi diversi/Fondo CISC”;

5) di accettare la fornitura in comodato d'uso gratuito della seguente apparecchiatura:

- N. 1 ECG Schiller Mod. CARDIOVIT FT-1

“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI

6) di precisare che la suddetta apparecchiatura verrà utilizzata esclusivamente nell’ambito del protocollo sperimentale e sarà ritirata, a cura del promotore, al termine dello studio oppure alla data di risoluzione anticipata, per qualsiasi causa, della convenzione e che tutto il materiale necessario al funzionamento della stessa sarà gratuitamente fornito dal promotore medesimo che si farà anche carico delle spese di trasporto, installazione, manutenzione e verifiche periodiche;

7) di demandare al medico sperimentatore principale la responsabilità di inviare comunicazione alla Direzione Scientifica ed alla Segreteria del Comitato Etico, sullo stato di avanzamento della sperimentazione e della conclusione della stessa con l’indicazione del numero di pazienti arruolati che abbiano completato o terminato anticipatamente lo studio nonché di tutti gli esami strumentali e di laboratorio, screening failure, analisi esplorative, campioni di sangue e di tessuto, visite aggiuntive e visite di follow up non inizialmente previsti dal protocollo ai fini della determinazione degli adempimenti economici di cui ai punti che precedono;

8) di dichiarare il presente provvedimento provvisoriamente esecutivo per consentire l’attivazione della sperimentazione;

9) di dare atto che il ricavo di cui al presente provvedimento, pari a € 3.002,00 esente Iva, risulta registrato a cura della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie, sul conto 40.20.10.5555 – *Diritti di delibazione CEI* – del Bilancio Economico Patrimoniale Anno 2020;

Il Direttore della S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie e lo Sperimentatore Responsabile dello studio sono incaricati, ciascuno per la parte di propria specifica competenza, dell’esecuzione della presente deliberazione e sono responsabili del relativo procedimento.

La presente determina va notificata alle seguenti Direzioni e/o SS.CC. e/o SS. Destinatari: S.C. Gestione Risorse Economico-Finanziarie, Amm.va Ricerca, Progettazione e Manutenzione Edile, Farmacia e Sperimentatore Responsabile.

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Dott. Gerardo BOTTI

<p align="center">CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS Protocol 516005</p> <p>“A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy in Combination with Checkpoint Inhibitor”</p>	<p align="center">CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI Protocollo 516-005</p> <p>“Studio randomizzato di fase 3 su sitravatinib in combinazione con nivolumab rispetto a docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint”</p>
BETWEEN	TRA
<p>IRCCS Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" (hereinafter the “Entity”), headquartered in Via M. Semmola – 80131 Napoli , tax code and VAT no. 00911350635, represented by Dr Attilio A.M. Bianchi as General Manager by virtue of the powers conferred by resolution of the Regional Council of Campania n. 212 of 10/OCT/2016, authorized to sign of this Agreement</p>	<p>IRCCS Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Via M. Semmola – 80131 Napoli, C.F. e P. IVA n. 00911350635, rappresentato dal Dott. Attilio A.M. Bianchi, in qualità di Direttore Generale in virtù dei poteri conferitigli con delibera della Giunta Regionale della Campania n. 212 del 10.10.2016, autorizzato alla firma del presente Accordo</p>
AND	E
<p>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., headquartered in Via Borgogna, 8 – 20122 Milano (Italy) tax code and VAT no. 03977990963, Legal Representative Dr. Gabriella Laurora (hereinafter “PRA”), which by virtue of the authority/mandate dated 20 March 2020 is acting in the name and on its own name as independent contractor for the trial Sponsor Mirati Therapeutics, Inc., a Delaware corporation, headquartered in San Diego, CA 92121, USA, 9393 Towne Centre Drive, Suite 200, VAT no. 46-2693615 (hereinafter the “Sponsor”)</p>	<p>Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., con sede legale in Via Borgogna, 8 – 20122 Milano (Italia) C.F. e P.IVA n. 03977990963, in persona del Legale Rappresentante, Dr. Gabriella Laurora (d'ora innanzi denominata “PRA”), che in forza di delega/mandato datato 23 Marzo 2020 _agisce in nome e in nome proprio come appaltatore indipendente per sperimentazione del Promotore Mirati Therapeutics, Inc., a Delaware corporation con sede legale in San Diego, CA 92121, USA, 9393 Towne Centre Drive, Suite 200, P. IVA n. 46-2693615 (d'ora innanzi denominato “Promotore”)</p>
hereinafter individually/collectively “the Party/the Parties”	di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Whereas:	Premesso che:
<ul style="list-style-type: none"> - the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: <i>“A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy in Combination with Checkpoint Inhibitor”</i> (the “Trial”), relating to the Protocol version 516-005 no. 3 of 20 April 2020 as amended, duly approved (the “Protocol”), EudraCT code no. 2019-001043-41 at the Entity, under the responsibility of Dr. Alessandro Morabito, as the Scientific Director of the Trial covered by this Agreement (the “Principal Investigator”), at U.O.C. Oncologia Medica (the “Trial Centre”); 	<ul style="list-style-type: none"> - è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: <i>“Studio randomizzato di fase 3 su sitravatinib in combinazione con nivolumab rispetto a docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint”</i> (di seguito “Sperimentazione”), avente ad oggetto il Protocollo 516-005 versione n. 3 del 20 April 2020 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito “Protocollo”), codice EudraCT n. 2019-001043-41 presso l’Ente, sotto la responsabilità del Dott. Alessandro Morabito, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), presso l’U.O.C. Oncologia Medica (di seguito “Centro di sperimentazione”);
<ul style="list-style-type: none"> - the Sponsor/CRO has appointed Dr. Ronald L. Shazer, M.D. as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity; 	<ul style="list-style-type: none"> - il Promotore/CRO individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Ronald L. Shazer, M.D.. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all’Ente;
<ul style="list-style-type: none"> - 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; 	<ul style="list-style-type: none"> - 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;
<ul style="list-style-type: none"> - the Principal Investigator and the healthcare staff playing any part in the Trial under the supervision of the Investigator (the “Co-investigators”) 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 and have 	<ul style="list-style-type: none"> - lo Sperimentatore principale e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito “Co-sperimentatori”) sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti

no conflict of interest with the Sponsor as required by the current regulations;	normativi e regolamentari necessari, compresa l'assenza di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;
- except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial on its own facilities, and to be more specific at the Trial Centre;	- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture, più specificatamente presso il Centro di sperimentazione;
- although the Entity does have equipment suitable to execute the Trial, it will receive, on free loan from the Sponsor in accordance with the Italian Civil Code, the equipment and/or goods that are essential for the successful outcome of the Trial, as listed in Article 5 of this Agreement;	- -l'Ente, pur essendo dotato di apparecchiature idonee all'esecuzione della Sperimentazione, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito della Sperimentazione, elencate all'art. 5 del presente Contratto;
- the Sponsor/CRO filed, by the legal deadline, an application for authorisation of the Trial with AIFA ("the Competent Authority") by virtue of Italian Legislative Decree no. 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), converted by Law no. 189 of 8 November 2012;	- -il Promotore/CRO ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione;
- pursuant to Article 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, on 22 July 2020, the Sponsor/CRO obtained the Single Opinion in favour of the execution of the Trial from the Ethics Committee of IRCCS Istituto Europeo di Oncologia and Centro Cardiologico Monzino, Coordinating Ethics Committee for the Trial in Italy, on 17 June 2020 the competent Ethics Committee expressed its opinion in favour of the conduct of the Trial by accepting the favourable Single Opinion mentioned above;	- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 22 Luglio 2020, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico <u>degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino</u> , Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia, in data 17 Giugno 2020 il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra;
- in accordance with Ministerial Decree of 14 July 2009 the Sponsor took out an insurance policy as described further in Article 8 below.	- 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.

Now therefore, in consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:	Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:
Art. 1 – Recitals	Art. 1 – Premesse
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.	1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.
Art. 2 – Subject of the Agreement	Art. 2 – Oggetto
2.1 The Sponsor/CRO 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.	2.1 Il Promotore/CRO affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.
2.2 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 involved in the Trial in any capacity.	2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.
2.3 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 2008 Istanbul 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.	2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

<p>2.4 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.</p>	<p>2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.</p>
<p>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 Study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), even without the necessary approval of the Ethics Committee and the Competent Authority, subject to the Sponsor's obligation to inform the Ethics Committee and the Competent Authority immediately of any new events, the measures taken, and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws.</p>	<p>2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.</p>
<p>2.6 As the Trial involves the competitive enrolment of patients, the Entity expects to include approximately 5 patients, with a global maximum of about 532 patients eligible for the Trial, and limited to the terms provided for by the Sponsor.</p>	<p>2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 5 soggetti, con il limite del numero massimo di circa 532 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.</p>
<p>The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Trial 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>Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.</p>
<p>2.7 The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the "Trial Master File") for</p>	<p>2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione</p>

<p>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 seven years (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor is obligated to inform the Centre of the expiry of the mandatory conservation period (<i>only if requested</i>). 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>(fascicolo permanente “<i>trial master file</i>”) per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L’Ente si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l’obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l’avvenuta scadenza del termine dell’obbligo di conservazione (<i>solo se richiesto</i>). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.</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 ISO 27011 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.</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 ISO 27011 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.</p>
<p>2.9 The Sponsor, the Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations</p>	<p>2.9 Il Promotore, l’Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni</p>

given by the Ethics Committee and by the Competent Authority.	impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.
Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators, Entity	Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, Ente
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 sole responsibility for all aspects pertaining to this Trial, including the compliance with the terms of this Agreement, who are qualified to conduct the Trial, and who have previously received adequate training as provided for in the applicable laws, by the Sponsor/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 proprietary institutional activities in the context of the Trial (for example hospital pharmacists who prepare the trial drugs).	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 esclusiva responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, compresa la conformità ai termini del presente Contratto, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore/CRO e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).
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 as by this Agreement.	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, come altresì indicato dal presente Contratto.
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 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 itself.	3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore/CRO e l'Ente. Il Promotore/CRO è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nella Sperimentazione dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione stessa.

<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will timely inform the Sponsor/CRO in writing and indicate the name of a possible 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.</p>	<p>3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne prontamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un possibile 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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>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). Principal Investigator shall file a copy of all executed patient consent forms in the Trial Master File, and shall make the same accessible to Sponsor or its designee (including without</p>	<p>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). Lo Sperimentatore Principale dovrà conservare una copia di tutti i moduli di</p>

<p>limitation BMS) for Study monitoring purposes. Entity and Principal Investigator acknowledge and agree that to the extent required by the law applicable, such patient consent forms shall expressly allow BMS access to and use of Trial Data (as above defined), Samples (meaning “all blood, tissue and other samples from patients”), and other applicable information and documents resulting from the Trial to the same extent allowed Sponsor hereunder.</p>	<p>consenso del paziente eseguiti nel fascicolo master di prova e, dovrà rendere gli stessi accessibile al Promotore o al suo designato (compreso, senza limitazioni, BMS) ai fini del monitoraggio della sperimentazione. L'Ente e lo Sperimentatore Principale riconoscono e concordano sul fatto che, nella misura richiesta dalla legge vigente, tali moduli di consenso del paziente devono espressamente consentire a BMS l'accesso e l'uso dei dati della sperimentazione (come sopra definito), dei campioni (ovvero "tutti i campioni di sangue, tessuti e altri campioni dei pazienti) e di altre informazioni e documenti applicabili risultanti dalla sperimentazione nella stessa misura consentita al Promotore.</p>
<p>Consent shall also be provided for the processing of personal data in accordance with the current Italian and EC laws on data protection as amended, and as outlined in Article 11 below.</p>	<p>Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 11.</p>
<p>3.7 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor/CRO and to the Ethics Committee as well as the Competent Authority 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 and Entity's policies and procedures, 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>3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico, nonché all'Autorità Competente, 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 dalle politiche e procedure dell'Ente, oltre a ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione della Sperimentazione indicata 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>3.8 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Trial</p>	<p>3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo</p>

<p>in accordance with the highest standards of diligence.</p>	<p>svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.</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>3.8.1 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>More in general, the Principal Investigator shall be responsible for the collection, management and reporting to the Sponsor of all Data (further below defined) obtained from the Trial and shall maintain adequate and accurate records relating to the Trial, including but not limited to the disposition of any Sponsor Trial drug, BMS Trial drug and/or Docetaxel during the Trial and at its completion or early termination, and the source medical/treatment records of the patients. For the purpose of this Agreement, "Data" means jointly "Sponsor's Data, BMS's Data and Combination Data", which mean in the order: (i) "Sponsor's Data ": all information and results produced, generated or developed by the Investigator and/or Entity in the course of the Clinical Trial directed solely to Sponsor Trial drug"; "BMS's Data": all information and results produced, generated or developed by the Investigator and/or Entity in the course of the Clinical Trial directed solely to BMS Trial drug; (iii) "Combination Data": all information and results produced, generated or developed by the Investigator and/or Entity in the course of the Clinical Trial directed solely to the Combination).</p>	<p>Più in generale, lo Sperimentatore principale è responsabile della raccolta, gestione e rendicontazione al Promotore di tutti i Dati (come sotto definiti) ottenuti dalla Sperimentazione ed è tenuto a conservare, in maniera adeguata e accurata, i registri della Sperimentazione, tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, quelli relativi allo smaltimento di un qualsiasi Medicinale Sperimentale del Promotore, di BMS e/o di docetaxel nel corso della Sperimentazione e alla sua conclusione o al recesso anticipato dalla stessa, nonché le cartelle cliniche/terapeutiche originali dei pazienti. Ai fini del presente Contratto, il termine "Dati" indica congiuntamente "i Dati del Promotore, i Dati di BMS e i Dati della Combinazione dei medicinali", il che significa, rispettivamente: (i) "Dati del promotore": tutte le informazioni e i risultati prodotti, generati o sviluppati dallo Sperimentatore e/o dall'Ente nel corso della Sperimentazione clinica e riferiti esclusivamente al Medicinale Sperimentale del Promotore"; (ii) "Dati di BMS": tutte le informazioni e i risultati prodotti, generati o sviluppati dallo Sperimentatore e/o dall'Ente nel corso della Sperimentazione clinica e riferiti esclusivamente al Medicinale Sperimentale di BMS"; (iii) "Dati della combinazione dei medicinali": tutte le</p>

	informazioni e i risultati prodotti, generati o sviluppati dallo Sperimentatore e/o dall'Ente nel corso della Sperimentazione clinica e riferiti esclusivamente alla combinazione dei medicinali”.
3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor/CRO by the date indicated in the Trial Protocol.	3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (<i>queries</i>) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.
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, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.	3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali <i>audit</i> promossi da Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.
3.8.4 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.	3.8.4 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.
To be more specific, subject to the applicable law, authorized representatives of Sponsor/CRO shall have the right, upon reasonable advance notice, and during regular business hours, to: (i) audit and examine the Trial Centre's facilities required for performance of the Trial; and (ii) review all data, records and work products relating to the Trial, and if necessary, make copies of such data, records and work products, provided	Nello specifico, ai sensi della legge applicabile i rappresentanti autorizzati del Promotore/CRO hanno il diritto, dietro ragionevole preavviso e durante le ore lavorative, di: (i) verificare ed esaminare le strutture del Centro di sperimentazione per l'esecuzione della Sperimentazione stessa; e di (ii) revisionare tutti i dati, registri e lavori correlati alla Sperimentazione e, se necessario, produrre delle copie di tali

<p>such copies do not include any unauthorized individually-identifiable information of a Trial patients. If requested by the Sponsor/CRO, the Entity shall also provide information necessary to demonstrate compliance with this Agreement. The Entity shall maintain complete and accurate records related to the Trial and shall retain all such records resulting from the Trial, including but not limited to the disposition of any Sponsor Trial drug, BMS Trial drug or Docetaxel during the Trial, in accordance with ICH GCP for the time required by the applicable laws and regulations.</p>	<p>dati, registri e lavori, a condizione che dette copie non includano informazioni inerenti a un paziente della Sperimentazione che potrebbero identificarlo in maniera non autorizzata. Se richiesto dal Promotore/CRO, l'Ente deve inoltre fornire le informazioni necessarie a dimostrare la conformità al presente Contratto. L'Ente è tenuto a conservare, in maniera completa e accurata, i registri della Sperimentazione e quelli da essa derivanti, tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, i registri relativi allo smaltimento di un qualsiasi Medicinale Sperimentale del Promotore, di BMS e/o di docetaxel nel corso della Sperimentazione, in conformità alle Buone pratiche cliniche emesse nel corso della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH GCP) per il periodo richiesto dalle leggi e dalle normative applicabili.</p>
<p>3.9 The Entity shall promptly inform the Sponsor if the Competent 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/CRO to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the audit or inspection.</p>	<p>3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora l'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/CRO a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.</p>
<p>3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.</p>	<p>3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.</p>
<p>3.11 The Entity or the Sponsor guarantees that the Samples (i.e. blood, tissue and other samples from Trial patients) 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),</p>	<p>3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i Campioni (ovvero sangue, tessuti e altri campioni dei pazienti della Sperimentazione) 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</p>

<p>to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of legislative decree 52 of 14 May 2018.</p>	<p>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 2018 n.52.</p>
<p>Entity and Principal Investigator shall be responsible for the collection of Samples from Trial patients and delivering such Samples to Sponsor or its designee (including the CRO) at Sponsor's expense, subject to and as specified in the Protocol. Neither Entity nor Principal Investigator shall destroy such Samples except with Sponsor's prior written consent. During the conduct of the Trial, and upon completion thereof, Entity and Principal Investigator shall dispose of, or shall deliver to Sponsor or its designee, such Samples in accordance with Sponsor's written instructions and at Sponsor's expense, and shall not destroy Samples without Sponsor prior written consent. Except to the extent prohibited by the applicable law, and otherwise to the extent authorised, all Samples shall be owned by Sponsor. Except as set forth in the Protocol, or as expressly permitted by this Agreement, Entity and Principal Investigator shall not be permitted to use such Samples for any purpose without the prior written consent of Sponsor, which consent shall not be unreasonably withheld if such use is directed to the Trial.</p>	<p>L'Ente e lo Sperimentatore principale sono responsabili della raccolta dei Campioni dei pazienti della Sperimentazione e della loro consegna al Promotore o al suo designato (compresa la CRO) a spese del Promotore, secondo quanto specificato dal Protocollo e le modalità in esso descritte. Né l'Ente né lo Sperimentatore principale sono tenuti a distruggere tali Campioni, salvo dietro previo consenso scritto del Promotore. Durante la conduzione della Sperimentazione, e al completamento della stessa, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono smaltire tali Campioni, o consegnarli al Promotore o al suo designato, in conformità alle istruzioni scritte del Promotore e a spese di quest'ultimo, e non sono tenuti a distruggere i Campioni senza il previo consenso scritto del Promotore. Salvo che nella misura vietata dalla legge applicabile, e altrimenti autorizzata, tutti i Campioni sono di proprietà del Promotore. Salvo quanto indicato nel Protocollo, o come espressamente consentito dal presente Contratto, all'Ente e allo Sperimentatore principale non è consentito utilizzare tali Campioni, per nessuno scopo, senza il previo consenso scritto del Promotore, consenso che non deve essere irragionevolmente negato se l'utilizzo è diretto ai fini della Sperimentazione.</p>
<p>3.12 The Entity hereby agrees that no third party will be charged for any aspect of treatment or subject care for which the Entity has invoiced or been paid under this Agreement. The Entity hereby agrees that neither patient enrolled in the Trial nor any third party will be charged for the Sponsor Trial drug and BMS Trial Drug or Docetaxel provided for this Trial, nor shall Entity include such cost in any cost report to third-party payers. Entity</p>	<p>3.12 Con il presente atto l'Ente acconsente a che a nessuna terza parte venga addebitato alcunché relativo al trattamento o alla cura del soggetto in relazione al quale l'Ente ha emesso fattura o è stato pagato ai sensi del presente Contratto. Con il presente atto l'Ente acconsente a che a nessun paziente arruolato nella Sperimentazione, né a nessuna altra terza parte, venga addebitato il Medicinale Sperimentale del Promotore, di BMS o</p>

shall be responsible for the safe-keeping of Sponsor Trial drug, BMS Trial Drug and Docetaxel and shall use commercially reasonable efforts to protect Sponsor Trial Drug, BMS Trial Drug and Docetaxel against loss or damage.	docetaxel fornito ai fini della presente Sperimentazione, né l'Ente deve includere tale costo in alcun consuntivo spese da presentare ai terzi paganti. L'Ente è responsabile della custodia sicura del Medicinale Sperimentale del Promotore, di BMS e di docetaxel e deve impiegare ogni ragionevole sforzo commerciale per proteggere il Medicinale Sperimentale del Promotore, di BMS e docetaxel contro danni o perdite.
Art. 4 - Trial Drugs and Materials	Art. 4 - Medicinali Sperimentali e Materiali
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. Sponsor Trial Drug, BMS Trial Drug) and shall provide the other drugs provided for in the Protocol (i.e. Docetaxel as comparator Trial drug) free of charge, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, para. 3 Table I, including the drugs to be used in association or combination, whenever the object of the Trial relates to such an association or combination (the "Trial Drugs") and 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.	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 (ovvero il Medicinale Sperimentale del Promotore e quello di BMS) e a fornire gratuitamente gli altri farmaci previsti dal protocollo (ovvero docetaxel come farmaco comparatore della Sperimentazione) in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniquale volta oggetto della Sperimentazione sia appunto l'associazione o combinazione (in seguito "Medicinali Sperimentali"), nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.
4.2 Entity and Principal investigator acknowledge and agree that Sponsor Trial Drug is the property of the Sponsor and BMS Trial Drug is the property of BMS.	4.2 L'Ente e lo Sperimentatore principale riconoscono e convengono che il Medicinale Sperimentale del Promotore è di proprietà del Promotore e che il Medicinale Sperimentale di BMS è di proprietà di BMS.
4.3 The Sponsor shall make available the Trial Drugs provided for the purpose of the Trial also after conclusion of the Trial, beyond the observation period, for any patients who have	4.3 Il Promotore si impegna a rendere disponibile il Medicinale Sperimentale fornito ai fini della Sperimentazione anche al termine della stessa, oltre il periodo di osservazione, per

<p>obtained a favourable clinical response and for whom, based on a clinical assessment, it is considered appropriate to continue until the Trial Drug is available through the ordinary dispensing channels, in order to ensure continuity of treatment, provided that the manufacturing of the Trial Drugs has not been interrupted.</p>	<p>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 Medicinale Sperimentale non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica, a condizione che la produzione dei Medicinali Sperimentali non sia stata interrotta.</p>
<p>4.4 The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor/CRO to the Pharmacy of the Entity, which will record them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in accordance with the provisions of the Protocol, this Agreement and the current regulations. Upon reasonable request of either Sponsor or its designee (including the CRO) with respect to records pertaining to Sponsor Trial Drug or of BMS with respect to records pertaining to BMS Trial Drug, Entity and Principal Investigator shall make such respective records open to review and copying by such persons for the purpose of conducting investigations for the determination of Sponsor Trial Drug and BMS Trial Drug safety and/or efficacy and compliance with this Agreement with respect to such Sponsor Trial Drug and BMS Trial Drug.</p>	<p>4.4 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo, dal presente Contratto e dalla normativa vigente. Dietro ragionevole richiesta del Promotore o del suo designato (tra cui la CRO) per ciò che attiene ai registri relativi al Medicinale Sperimentale del Promotore, o dietro ragionevole richiesta di BMS per ciò che attiene ai registri relativi al Medicinale Sperimentale di BMS, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono consentire l'accesso a tali rispettivi registri affinché possano essere esaminati e duplicati dai suddetti soggetti al fine di condurre indagini per stabilire la sicurezza e/o l'efficacia del Medicinale Sperimentale del Promotore e di BMS e la loro conformità al presente Contratto in relazione a tale Medicinale Sperimentale del Promotore e di BMS.</p>
<p>4.5 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 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>4.6 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</p>	<p>4.6 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</p>

and Materials supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.	cedere a terzi i Medicinali Sperimentali e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.
For this purpose, the Sponsor hereby grants to the Site a limited, non-exclusive license to use the Sponsor Trial Drug only as outlined in this Agreement and not for any other purposes. The Entity shall handle, store, and ship or dispose of the Sponsor Trial Drug, BMS Trial Drug and Docetaxel in accordance with the Protocol and any reasonable written instructions provided by Sponsor (or Sponsor's designee, including the CRO), and in compliance with all applicable, local and national laws, rules and regulations including, but not limited to, those governing hazardous substances.	A tal fine, con il presente atto il Promotore concede al Centro una licenza limitata, non esclusiva, per l'utilizzo del Medicinale Sperimentale del Promotore solo per gli scopi di cui al presente Contratto e per nessun altro fine. L'Ente è tenuto a maneggiare, conservare e spedire o smaltire il Medicinale Sperimentale del Promotore, di BMS e docetaxel in conformità al Protocollo e ad eventuali ragionevoli istruzioni scritte fornite dal Promotore (o dal designato del Promotore, tra cui la CRO), e in conformità a tutte le leggi, normative e regolamenti applicabili, locali e nazionali, tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, quelli che regolano le sostanze pericolose.
The Sponsor represents and warrants to the Entity that Sponsor Trial Drug provided pursuant to this Agreement by the Sponsor shall be manufactured in accordance with applicable good manufacturing practices, and otherwise shall comply with the applicable Law, and Sponsor certifies that BMS has represented and warranted to Sponsor that BMS Trial Drug provided pursuant to this Agreement shall be manufactured in accordance with applicable good manufacturing practices, and otherwise shall comply with the applicable law.	Il Promotore dichiara e garantisce all'Ente che il Medicinale Sperimentale del Promotore da questi fornito ai sensi del presente Contratto viene prodotto nel rispetto delle buone pratiche di fabbricazione in vigore e altrimenti in conformità alla legge applicabile; il Promotore certifica inoltre che BMS ha dichiarato e garantito al Promotore che il Medicinale Sperimentale di BMS da questi fornito ai sensi del presente Contratto viene prodotto nel rispetto delle buone pratiche di fabbricazione in vigore e altrimenti in conformità alla legge applicabile.
4.7 All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion or otherwise termination of the Trial, for whichever reason may be, will be collected by the CRO (or its representative), promptly returned or destroyed, as indicated by the Sponsor and at the Sponsor's expense, in accordance with applicable law.	4.7 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione o all'interruzione della stessa per una qualsivoglia ragione, saranno integralmente ritirati dalla CRO (o suo incaricato), prontamente restituiti o distrutti, secondo l'indicazione del Promotore e a spese di quest'ultimo, in conformità alla legge applicabile.
Art. 5 - Loan	Art. 5 - Comodato d'uso

<p>5.1 The Sponsor hereby grants on free loan to the Entity, who accepts pursuant to Articles 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the Instrument(s) further described below, together with the relevant materials (the “Instrument”):</p> <p>- 1 ECG Schiller, model CARDIOVIT FT-1, commercial value USD 2,245.00 (about 1,990.00 Euro)</p> <p>By law, the ownership of the Instrument shall not be transferred to the Entity. The loan will start from the date of delivery of the Instrument and will terminate on completion of the Trial, when the Instrument will be returned to the Sponsor at no additional cost to the Entity.</p>	<p>5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c., lo/gli Strumento/i meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (di seguito cumulativamente lo “Strumento”):</p> <p>- 1 ECG Schiller, modello CARDIOVIT FT-1, valore commerciale USD 2.245,00 (circa 1.990,00 Euro)</p> <p>La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello Strumento e cesseranno al termine della Sperimentazione, quando lo Strumento dovrà essere restituito al Promotore senza costi a carico dell'Ente.</p>
<p>The Parties also agree that any other Instruments that may be considered necessary during the course of the Trial will be granted on free loan, if the terms and conditions are met, in accordance with the provisions of this Agreement. The Entity and the Sponsor shall make a specific agreement with regard to the loan, or an addendum/amendment to this Agreement, if the Instruments are supplied after this Agreement has been made.</p>	<p>Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso della Sperimentazione, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto. L'Ente e il Promotore procederanno con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto, sul comodato qualora gli Strumenti vengano forniti dopo la stipula del presente Contratto.</p>
<p>5.2 The Instrument will be accompanied by a declaration of conformity with the European regulations and directives. The Instrument in question shall be inspected by the Entity’s technicians in the presence of a representative of the Sponsor, by agreement, in order to check their correct installation and functionality, and compliance with the current regulations. Appropriate documents confirming delivery will be prepared at the time of delivery of the material supplied on loan by the Sponsor to the Entity.</p>	<p>5.2 Lo Strumento in questione deve essere munito di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Lo Strumento in questione verranno sottoposti a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dell’Ente, alla presenza di un delegato del Promotore, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d’uso dal Promotore all’Ente, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.</p>
<p>5.3 The Sponsor is responsible for transporting and installing the Instrument and will supply, at</p>	<p>5.3 Il Promotore si fa carico del trasporto e dell’installazione dello Strumento e si impegna</p>

<p>its own care and expense, the technical assistance necessary for its operation, together with any consumables needed for its use, at no additional cost to the Entity.</p>	<p>a fornire, a propria cura e spese, l'assistenza tecnica necessaria per il suo funzionamento nonché eventuale materiale di consumo per il suo utilizzo, senza costi per l'Ente.</p>
<p>5.4 In accordance with the technical manual for the Instrument the Sponsor shall, at its own care and expense and in collaboration with the Principal Investigator, carry out all the technical works necessary for the proper functioning of the Equipment, such as quality checks, calibration and periodic safety inspections. In the case of malfunctioning or faults in the Instrument, which are promptly reported by the Principal Investigator, the Sponsor shall, either directly or using specialised personnel, carry out the corrective maintenance, repairs or substitute the damaged equipment with an identical Instrument.</p>	<p>5.4 Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello Strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali controlli di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello Strumento, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo Strumento.</p>
<p>5.5 The Sponsor also declares that the instruments are covered by third-party liability and fire insurance.</p>	<p>5.5 Il Promotore dichiara che il bene è coperto da polizza assicurativa per incendio e responsabilità civile.</p>
<p>5.6 The Instrument will be used by the personnel of the Entity and/or by the patients solely for the purposes of the Trial, in accordance with the Protocol. The Entity shall keep and store the Instrument with reasonable diligence and necessary care and will not use it for any purpose other than the one indicated above, nor will it transfer the use of the Instrument to a third party, not even temporarily, nor allow it to be used for free or for payment, and shall return the Instrument to the Sponsor in the condition in which it was delivered, except for normal wear and tear from use.</p>	<p>5.6 Lo Strumento sarà utilizzato dal personale dell'Ente e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini della Sperimentazione oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L'Ente si obbliga a custodire e conservare lo Strumento in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello Strumento a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo Strumento al Promotore nello stato in cui gli è stato consegnato, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.</p>
<p>5.7 The Sponsor may demand the immediate return of the Instrument if it is used improperly or in a way that differs from the provisions of this Agreement. The Sponsor is liable for any loss or damage that may be caused to persons or property in relation to the use of the equipment, if due to flaws in the equipment.</p>	<p>5.7 Il Promotore si riserva il diritto di richiedere l'immediata restituzione dello Strumento qualora lo stesso venga utilizzato in maniera impropria o comunque in modo difforme dalle previsioni di cui al presente Contratto. Il Promotore è responsabile per ogni eventuale danno che dovesse derivare a persone o cose in relazione all'uso</p>

	dell'apparecchiatura in oggetto se dovuto a vizio della stessa.
5.8 If the Instrument is lost, stolen or mislaid the Entity shall, as soon as it becomes aware of the incident, make a formal complaint to the relevant public authority and shall inform the Sponsor of the incident at the same time. In all other cases of damage or destruction the Entity will inform the Sponsor as soon as it becomes aware of the incident. Any fraudulent or unauthorised use must be reported immediately by the Principal Investigator to the Sponsor.	5.8 In caso di furto o perdita o smarrimento dello Strumento, l'Ente provvederà tempestivamente dalla conoscenza dell'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Ente dovrà darne comunicazione al Promotore tempestivamente dalla conoscenza dell'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente dallo Sperimentatore principale al Promotore.
In the case of irreparable damage or theft of the Instrument the Sponsor shall arrange to replace it at no additional cost to the Entity unless the incident was caused by fraud by the Entity.	In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello Strumento, il Promotore provvederà alla sostituzione dello stesso, senza costi per l'Ente, salvo che il fatto derivi da dolo dell'Ente.
5.9 With regard to Instruments that may be handled or managed directly by the patient/parents/legal guardians (such as electronic diaries) the Sponsor acknowledges that the Entity declines all liability for any tampering, damage or theft of the Instruments caused by the patients/parents/legal guardians. In the event of faults and/or loss of the equipment by the person taking part in the Trial, the Sponsor shall replace the equipment at its own expense; the Entity is responsible for delivering the equipment to the recipient, and for registering and delivering the instructions from the Sponsor and for collecting the equipment if the patient exits the Trial for any reason; the Entity is also responsible for promptly informing the Sponsor if the equipment is not returned by the patient taking part in the Trial.	5.9 Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/genitori/tutori legali (es. diari elettronici), il Promotore riconosce che l'Ente è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/genitori/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa allo studio, il Promotore provvederà a proprie spese alla sostituzione dell'attrezzatura; l'Ente si farà carico della consegna dell'attrezzatura al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l'Ente si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte del soggetto che partecipa allo studio.
5.10 Authorisation for the free loan of the Instrument has been granted by the Entity in accordance with its own internal procedures.	5.10 L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello Strumento è stata rilasciata dall'Ente a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Art. 6 – Remuneration	Art. 6 - Corrispettivo
<p>6.1 The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose treatment has been completed 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 € 8,605.85 (operation not subject to VAT Art. 7-ter of Presidential Decree no. 633/72 for non-EU taxable subjects) per patient randomized in the Arm Nivolumab-Sitravatinib and € 7,949.15 (operation not subject to VAT Art. 7-ter of Presidential Decree no. 633/72 for non-EU taxable subjects) per patient randomized in the Arm Docetaxel as specified in more detail in the Budget annexed in Annex A, Part 1.</p> <p>The above amounts were also agreed with the Principal Investigator which has considered them in line.</p>	<p>6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall’Ente per l’esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 8.605,85 (operazione non soggetta ad IVA art.7- ter DPR N 633/72 per soggetti passivi d'imposta EXTRA UE) per paziente randomizzato nel Braccio Nivolumab-Sitravatinib e ad € 7.949,15 (operazione non soggetta ad IVA art.7- ter DPR N 633/72 per soggetti passivi d'imposta EXTRA UE) per paziente randomizzato nel Braccio Docetaxel come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato “A” parte 1).</p> <p>Gli importi che precedono sono stati preliminarmente convenuti anche con lo Sperimentatore Principale che li ha ritenuti congrui.</p>
<p>6.2 The Sponsor/CRO will pay the amount due under the terms of this Article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.</p>	<p>6.2 Il Promotore/CRO si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.</p>
<p>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 Sponsor/CRO based on the activities carried out.</p>	<p>Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.</p>
<p>6.3 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</p>	<p>6.3 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</p>

<p>in addition to the price paid for each eligible patient.</p>	<p>fatturati dal Promotore /CRO in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.</p>
<p>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 (temporary or definitive) 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 in writing with the Sponsor.</p>	<p>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 (temporanea o definitiva) della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati per iscritto con il Promotore.</p>
<p>6.5 The Sponsor/CRO shall also reimburse the Entity with all the additional costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the above payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the Trial and if such activities have become necessary due to a physical injury that is caused by: (i) the Sponsor Trial Drug, or (ii) the proper performance of any non-standard of care procedure required by the Protocol. 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.</p>	<p>6.5 Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione e se tali attività si sono rese necessarie a causa di una lesione fisica causata da: (i) il farmaco sperimentale del Promotore, o (ii) la corretta esecuzione delle procedura di cura non standard richieste dal Protocollo. 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.</p>
<p>6.6 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity because of the increasing of activities to be performed by the Entity, the Sponsor/CRO may supplement this Agreement by authorising the appropriate increase to the attached Budget.</p>	<p>6.6 Se, nel corso dello svolgimento della Sperimentazione, si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente a causa del numero maggiore di attività che quest'ultimo dovrà eseguire, il Promotore/CRO potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente</p>

	Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.
6.7 In accordance with the 2018 Budget Act (paragraph 909) requiring mandatory e-invoicing for sales of goods and services among private individuals, the Entity shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format. Invoices are to be sent through the interchange system (SDI).	6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).
The Sponsor/CRO shall provide the data necessary for the issue of the e-invoice:	Lo Sponsor/CRO comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:
<p>Mirati Therapeutics, Inc. 9393 Towne Centre Drive, Suite 200 San Diego, CA 92121, USA</p> <p>And sent to: PRA UK Ltd. 500 South Oak Way Green Park Reading, Berkshire, RG2 6AD</p> <p>PRA Email: investigatorinvoices@prahs.com</p> <p>Copy to: accountspayable@mirati.com</p> <p>The Entity provides the following details required for the payments:</p> <p>COMPANY NAME: Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale</p> <p>Email: comitatoetico@istitutotumori.na.it</p> <p>TAX CODE/VAT NO.: 00911350635</p> <p>Bank Routing Codes:</p> <p>Payee: Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale</p> <p>Bank: Banca Intesa San Paolo – Via Onofrio Fragnito, 28/52 – 80131 NAPOLI</p> <p>IBAN: IT58P0306903568100000046033</p> <p>Verification code:</p> <p>ABI 03069</p> <p>CAB: 03568</p> <p>SWIFT: BCITITMM</p>	<p>Mirati Therapeutics, Inc. 9393 Towne Centre Drive, Suite 200 San Diego, CA 92121, USA</p> <p>E spedite a: PRA UK Ltd. 500 South Oak Way Green Park Reading, Berkshire, RG2 6AD</p> <p>PRA Email: investigatorinvoices@prahs.com</p> <p>Copia a: accountspayable@mirati.com</p> <p>L'Ente comunica i dati necessari per i pagamenti:</p> <p>RAGIONE SOCIALE: Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale</p> <p>Email: comitatoetico@istitutotumori.na.it</p> <p>C.F./P.IVA: 00911350635</p> <p>Coordinate Bancarie:</p> <p>Beneficiario: Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale</p> <p>Banca: Banca Intesa San Paolo – Via Onofrio Fragnito, 28/52 – 80131 NAPOLI</p> <p>IBAN: IT58P0306903568100000046033</p> <p>Codice di riscontro:</p> <p>ABI 03069</p> <p>CAB: 03568</p> <p>Codice BIC (SWIFT): BCITITMM</p>

<p>For communication to Entity: Direzione Scientifica – INT Napoli – Via M. Semmola – 80131 Napoli (tel +39 081-5903396 - 397 –mail: comitatoetico@istitutotumori.na.it);</p> <p>For communication to Principal Investigator: Dr. Alessandro Morabito – Dirigente Medico “S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare” - INT Napoli - Via M. Semmola 80131 Napoli – Tel 081-5903631 - email: a.morabito@istitutotumori.na.it</p> <p>For payments/invoices: Dr.ssa L. Salvatore: tel 081-5903392 – email: l.salvatore@istitutotumori.na.it ;</p>	<p>Per comunicazioni all’Ente: Direzione Scientifica – INT Napoli – Via M. Semmola – 80131 Napoli (tel +39 081-5903396 - 397 –mail: comitatoetico@istitutotumori.na.it);</p> <p>Per comunicazioni allo Sperimentatore: Dr. Alessandro Morabito – Dirigente Medico “S.C. Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare” - INT Napoli - Via M. Semmola 80131 Napoli – Tel 081-5903631 - email: a.morabito@istitutotumori.na.it</p> <p>Per pagamenti/fatture: Dr.ssa L. Salvatore: tel 081-5903392 – email: l.salvatore@istitutotumori.na.it ;</p>
<p>6.8 The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the patients in the Trial, which the Sponsor/CRO is obligated to pay for.</p>	<p>6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall’Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l’Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/CRO sia tenuto, né l’Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.</p>
<p>The costs relating to items not listed in Annex A will not be reimbursed.</p>	<p>Tutti i costi relativi a voci non specificate nell’Allegato A non verranno rimborsati.</p>
<p>Art. 7 - Duration, termination and cancellation</p>	<p>Art. 7 - Durata, Recesso e Risoluzione</p>
<p>7.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature (“Effective Date”) and, unless earlier terminated in accordance with the provisions under Article 7.2 below, 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>7.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione (“Data di decorrenza”) e, salvo recesso anticipato secondo le disposizioni di cui al successivo Articolo 7.2, rimarrà in vigore sino all’effettiva conclusione della Sperimentazione presso l’Ente, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.</p>

Without prejudice to the foregoing, this Agreement shall enter into force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.	Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto entrerà in vigore a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell’Autorità Competente.
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:	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:
<ul style="list-style-type: none"> - - insolvency of the Sponsor/CRO, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor/CRO. If the situation indicated above relates to the CRO, the Sponsor is obligated to take over from the CRO and to continue the activities, unless the intervention of another CRO – approved by the Entity – is obtained to replace the insolvent CRO; 	<ul style="list-style-type: none"> - insolvenza dei Promotore/CRO, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore/CRO. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l’attività, qualora non procuri l’intervento di un’altra CRO, approvata dall’Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;
<ul style="list-style-type: none"> - the sale of all or part of the assets of the Sponsor/CRO to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
The notice period will start running as of receipt by the Sponsor/CRO of the above communication.	Il periodo di preavviso avrà decorrenza dal momento del ricevimento da parte del Promotore/CRO della comunicazione di cui sopra.
7.3 The Sponsor/CRO, in accordance with Article 1373(2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time and for any reasons (a) by means of a 30-day prior written notice, or (b) by means of a prior written notice immediately effective upon receipt in the following cases: (i) material unauthorized deviations from the Protocol or reporting requirements; (ii) regulatory authority actions relating to the Study or the Sponsor’s Trial Drug and/or the BMS Trial drug and/or Trial Personal Data. The notice shall be sent by registered post or certified email and shall take effect from the time when the Entity receives such 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 e per qualsiasi ragione (a) mediante comunicazione scritta inviata con preavviso di 30 giorni, o (b) mediante previa comunicazione scritta, con effetto immediato dal momento della ricezione, nei seguenti casi di: (i) deviazione materiale non autorizzata dal Protocollo o dai requisiti di rendicontazione; (ii) azione legale avviata dall’autorità regolatoria relativamente alla Sperimentazione o al Medicinale Sperimentale del Promotore e/o di BMS e/o ai Dati Personali della Sperimentazione. Tale preavviso dovrà essere

	<p>inviato a mezzo posta raccomandata o PEC e avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.</p>
<p>With the sole exception of cases where the termination is due to a breach by the Entity of its contractual obligations and warranties provided under this Agreement, 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, provided that the Sponsor has received all the complete or partial data and results, as applicable, obtained by the Entity during the Trial, 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 (<i>where applicable</i>, including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time. Nothing shall be due by the Sponsor/CRO for the earlier termination of this Agreement in addition to what expressly stated under this Article.</p>	<p>Con la sola eccezione dei casi di recesso dovuto a violazione, da parte dell'Ente, dei propri obblighi contrattuali e delle garanzie fornite ai sensi del presente Contratto, il recesso da parte del Promotore/CRO non avrà ripercussioni sugli obblighi assunti e sulle spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (<i>ove applicabile</i>, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati, a condizione che il Promotore abbia ricevuto tutti i dati, completi o parziali, come applicabile, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione. Nulla sarà dovuto dal Promotore/CRO per il recesso anticipato dal presente Contratto oltre a quanto espressamente statuito nel presente Articolo.</p>
<p>In the case of early termination, for whatever reason may be, the Sponsor shall have the right, as the original owner, to receive all the complete and partial data and results, as applicable, obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial. To be more specific, the Entity shall provide to the Sponsor all the data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial, as applicable, within fifteen (15) days as of the termination becomes effective.</p>	<p>In caso di recesso anticipato, qualunque possa esserne la motivazione, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, come applicabile, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa. Nello specifico, l'Ente è tenuto a fornire al Promotore tutti i dati e i risultati da esso ottenuti nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati alla Sperimentazione, come applicabile, entro quindici (15) giorni dall'entrata in vigore del recesso.</p>
<p>7.4 Either Party to this Agreement may interrupt the Trial at any time with immediate effect, in accordance with the provisions of Article 2, paragraph 5, if it has a valid, documentable reason to consider that its continuation could pose an unacceptable risk to patients' health and safety. If the Trial is</p>	<p>7.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la</p>

<p>interrupted, the Sponsor/CRO will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.</p>	<p>sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore/CRO corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.</p>
<p>7.5 It is also agreed that the early termination of this Agreement, with the sole exception to earlier termination due to a material breach of contract by one Party, shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already indicated under this Agreement or otherwise agreed in writing between them.</p>	<p>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 già stabilito nel presente Contratto o altrimenti convenuto per iscritto tra le Parti, con la sola eccezione di recesso anticipato dovuto a una violazione materiale del Contratto di una delle Parti.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>The provisions of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.</p>	<p>Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.</p>
<p>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 actually or duly completed.</p>	<p>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 di fatto non completate o non debitamente completate.</p>
<p>7.8 In all cases of temporary 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 and provided this it is reasonably and commercially possible.</p>	<p>7.8 In tutti i casi di interruzione temporanea 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</p>

	continuità terapeutica, a condizione che ciò sia ragionevolmente e commercialmente fattibile.
Art. 8 - Insurance cover	Art. 8 - Copertura assicurativa
8.1 The Sponsor/CRO confirms that it has taken out a third party liability insurance policy (no. SYB20972537A, with the insurer Lloyd's Insurance Company S.A.) to cover the damages caused to patients by Trial activities, 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.	8.1 Il Promotore/CRO dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB20972537A, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura dei danni provocati ai pazienti dalle attività della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009. La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione clinica.
8.2 Subject to the provisions of law no. 24 of 8 March 2017, the insurance cover provided by the Sponsor is guaranteed with regard to the civil liability of the Sponsor, the Entity, the Principal Investigator, and the other investigators involved in the Trial.	8.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'Ente, dello Sperimentatore Principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti nella Sperimentazione.
8.3 The Sponsor is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above.	8.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.
8.4 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.	8.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la Società assicuratrice assicuri in ogni caso la copertura dei soggetti già inclusi nello studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M.17/07/09.
8.5 The Entity is required to disclose the existence of MEDMAL policies (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with Article 1910 of the Italian Civil Code.	8.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.
Art. 9 - Final report, ownership and use of results, use of names	Art. 9 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati, utilizzo dei nomi

<p>9.1 The Sponsor will publish the results of the Trial even if the results are negative.</p>	<p>9.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati della Sperimentazione anche qualora negativi.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>9.3 Sponsor hereby certifies to Entity and Principal Investigator that (i) Sponsor is authorized by BMS to contract with Entity and Principal Investigator for the conduct of the Trial pertaining to the Combination as set forth herein, and (ii) BMS has granted to Sponsor sufficient rights pertaining to BMS Trial Drug, including licenses to intellectual property rights therein or directed thereto, such that Sponsor is authorized to grant to Entity and Principal Investigator the right to conduct the Trial pertaining to the Combination as set forth herein.</p>	<p>9.3 Con il presente atto il Promotore certifica all'Ente e allo Sperimentatore principale tutto quanto segue: (i) di essere stato autorizzato da BMS a stipulare un contratto con l'Ente e con lo Sperimentatore principale per la conduzione della Sperimentazione relativa alla Combinazione dei medicinali quivi illustrata, e (ii) di aver ricevuto in concessione da BMS i diritti sufficienti relativi al Medicinale Sperimentale di BMS, compresa la licenza sui diritti di proprietà intellettuale pertinenti o diretti a tale Medicinale Sperimentale di BMS, così da essere autorizzato a concedere all'Ente e allo Sperimentatore principale il diritto di condurre la Sperimentazione relativa alla Combinazione dei medicinali quivi illustrata.</p>
<p>9.4 As agreed between the Parties, 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, is the exclusive property of the Sponsor. Thus, the Parties expressly acknowledge that Article 65(1) of Italian legislative decree 30/2005, as applicable, does not apply to the Trial and the Trial results. To be more specific:</p>	<p>9.4 Come concordato tra le Parti, 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. Le Parti riconoscono dunque espressamente che l'Articolo 65, comma 1, del D. Lgs. 30/2005, se del caso, non si applica alla Sperimentazione e ai risultati della stessa. Nello specifico:</p>
<p>9.4.1 All inventions, whether or not patentable, discoveries, new uses, improvements, processes and/or compounds that are conceived, discovered, developed or reduced to practice by the Principal Investigator, and/or any investigator, and/or Entity in connection with this Agreement and/or the Trial that solely relate or are directed to, or that cover, Sponsor Trial Drug, including without limitation its composition, manufacture and/or use</p>	<p>9.4.1 Tutte le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, e tutte le scoperte, i nuovi utilizzi, le migliorie, nonché le procedure e/o i composti concepiti, scoperti, sviluppati o messi in pratica dallo Sperimentatore principale, e/o da un qualsiasi sperimentatore, e/o dall'Ente in relazione al presente Contratto e/o alla Sperimentazione esclusivamente correlati, diretti o riferiti al Medicinale Sperimentale del Promotore, tra cui, a titolo esemplificativo e</p>

<p>(“Sponsor’s Intellectual Property”) and all information and results produced, generated or developed by the Principal Investigator, and/or any investigator, and/or Institution in the course of the Trial directed solely to Sponsor Trial Drug (“Sponsor’s Data”) shall be owned exclusively and royalty-free by, and are hereby assigned to, the Sponsor.</p>	<p>non esaustivo, la sua composizione, produzione e/o utilizzo (“Proprietà intellettuale del promotore”), e tutte le informazioni e risultati prodotti, generati o sviluppati dallo Sperimentatore principale e/o da qualsiasi sperimentatore, e/o dall’Ente nel corso della Sperimentazione diretti esclusivamente al Medicinale Sperimentale del Promotore (“Dati del promotore”), sono di proprietà esclusiva, esente da royalty, del Promotore, al quale vengono ceduti con il presente atto.</p>
<p>9.4.2 All inventions, whether or not patentable, discoveries, new uses, improvements, processes and/or compounds that are conceived, discovered, developed or reduced to practice by the Principal Investigator, and/or any investigator, and/or Entity in connection with this Agreement and/or the Trial that solely relate or are directed to, or that cover, BMS Trial Drug, including without limitation its composition, manufacture and/or use (“BMS’s Intellectual Property”) and all information and results produced, generated or developed by the Principal Investigator, and/or any investigator, and/or Entity in the course of the Trial directed solely to BMS Trial Drug (“BMS’s Data”) shall be owned exclusively and royalty-free by, and are hereby assigned to, BMS.</p>	<p>9.4.2 Tutte le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, e tutte le scoperte, i nuovi utilizzi, le migliorie, nonché le procedure e/o i composti concepiti, scoperti, sviluppati o messi in pratica dallo Sperimentatore principale, e/o da un qualsiasi sperimentatore, e/o dall’Ente in relazione al presente Contratto e/o alla Sperimentazione esclusivamente correlati, diretti o riferiti al Medicinale Sperimentale di BMS, tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, la sua composizione, produzione e/o utilizzo (“Proprietà intellettuale di BMS”), e tutte le informazioni e risultati prodotti, generati o sviluppati dallo Sperimentatore principale e/o da qualsiasi sperimentatore, e/o dall’Ente nel corso della Sperimentazione diretti esclusivamente al Medicinale Sperimentale di BMS (“Dati di BMS”), sono di proprietà esclusiva, esente da royalty, di BMS, a cui vengono ceduti con il presente atto.</p>
<p>Principal Investigator, any investigator, and/or Entity hereby acknowledge and agree that any intellectual property pertaining to the Dako Assay (i.e., the BMS/Dako PD-L1 IHC pharmaDX™ assay), including without limitation arising in connection with use of the Dako Assay for the Trial, shall be owned by and is hereby assigned to BMS.</p>	<p>Lo Sperimentatore principale, un qualsiasi sperimentatore e/o l’Ente, con il presente atto riconoscono e convengono che qualsivoglia proprietà intellettuale connessa al saggio di Dako (ovvero il saggio BMS/Dako PD-L1 IHC pharmaDX™), tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, quelle derivanti dall’utilizzo del saggio di Dako ai fini della Sperimentazione, sono di proprietà di BMS, a cui vengono quivi ceduti.</p>
<p>9.4.3 All inventions, whether or not patentable, discoveries, new uses, improvements, processes and/or compounds that are conceived, discovered, developed or reduced to practice by the Principal Investigator, and/or</p>	<p>9.4.3 Tutte le invenzioni, siano esse brevettabili o meno, e tutte le scoperte, i nuovi utilizzi, le migliorie, nonché le procedure e/o i composti concepiti, scoperti, sviluppati o messi in pratica dallo Sperimentatore principale, e/o da un</p>

<p>any investigator, and/or Entity in connection with this Agreement and/or the Trial that solely relate or are directed to, or that cover, the Combination, including without limitation its composition, manufacture and/or use ("Combination Intellectual Property") and all information and results produced, generated or developed by the Principal Investigator, and/or any investigator, and/or Entity in the course of the Trial directed solely to the Combination ("Combination Data") shall be owned jointly and royalty-free by, and are hereby assigned to, Sponsor and BMS.</p>	<p>qualsiasi sperimentatore, e/o dall'Ente in relazione al presente Contratto e/o alla Sperimentazione esclusivamente correlati, diretti o riferiti alla Combinazione dei medicinali, tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, la sua composizione, produzione e/o utilizzo ("Proprietà intellettuale della combinazione di medicinali"), e tutte le informazioni e risultati prodotti, generati o sviluppati dallo Sperimentatore principale e/o da qualsiasi sperimentatore, e/o dall'Ente nel corso della Sperimentazione diretti esclusivamente alla Combinazione dei medicinali ("Dati della combinazione dei medicinali"), sono di proprietà congiunta, esente da royalty, del Promotore e di BMS, ai quali vengono ceduti con il presente atto.</p>
<p>Sponsor's Intellectual Property, BMS's Intellectual Property and Combination Intellectual Property are referred to herein collectively as "Intellectual Property" and Sponsor's Data, BMS's Data and Combination Data are referred to herein collectively as "Data."</p>	<p>Le Proprietà intellettuali del Promotore, di BMS e della Combinazione dei medicinali sono quivi collettivamente indicate come "Proprietà intellettuale", mentre i Dati del Promotore, di BMS e della Combinazione dei medicinali sono quivi collettivamente indicati come "Dati".</p>
<p>9.5 Prior to use or publication of any Intellectual Property or Data, the Principal Investigator, and/or any investigator, and/or the Entity shall provide Sponsor with sufficient time and opportunity to obtain or arrange for patent protection for the Intellectual Property or Data in accordance with Article 10 of this Agreement.</p>	<p>9.5 Prima di poter utilizzare o pubblicare una qualsivoglia Proprietà intellettuale o un qualsiasi Dato, lo Sperimentatore principale e/o un qualsiasi sperimentatore e/o l'Ente devono fornire al Promotore tempo e opportunità sufficienti a ottenere od organizzare la protezione brevettuale per la Proprietà intellettuale o per i Dati, in conformità all'Articolo 10 del presente Contratto.</p>
<p>9.6 If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial or in any case resulting from the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide all the assistance and documentary support necessary for that purpose, at no cost for the Sponsor.</p>	<p>9.6 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 o comunque risultante dalla stessa, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine, senza alcun costo a carico del Promotore.</p>
<p>9.7 The Parties acknowledge that each will remain the owners of the industrial and intellectual property rights to their background</p>	<p>9.7 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie</p>

knowledge and to the knowledge developed or obtained during the Trial but that does not relate to the Trial subject matter, regardless and independently of the conduct of the Trial and its objectives (sideground knowledge).	pregresse conoscenze (<i>background knowledge</i>) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma che non si riferiscono alla materia oggetto di Sperimentazione, a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (<i>sideground knowledge</i>).
9.8 The provisions of this Article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.	9.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.
9.9 The Entity and Principal Investigator shall not use the name, symbols and/or trademarks of the Sponsor, CRO or BMS in any form of publicity in connection with the Trial unless explicitly approved by the Sponsor, the CRO or BMS in advance.	9.9 L'Ente e lo Sperimentatore principale non devono utilizzare il nome, i simboli e/o i marchi commerciali del Promotore, della CRO o di BMS in nessuna forma pubblicitaria in relazione alla Sperimentazione, a meno che non sia stato esplicitamente e anticipatamente approvato dal Promotore, dalla CRO o da BMS.
Art. 10 - Secrecy and dissemination of data	Art. 10 - Segretezza e Diffusione dei dati
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 and/or pertaining to the Sponsor/CRO or BMS and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of Articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns. For avoidance of doubt, Commercial Secrets shall include but not be limited to the following: the Protocol, Sponsor Trial Drug, BMS Trial Drug and/or the Combination, CRFs, and any and all information, data, reports or documents, disclosed to or generated by the	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 e/o pertinente al Promotore/CRO o a BMS e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa. Onde evitare ogni dubbio, i Segreti commerciali comprendono, a mero titolo esemplificativo, tutto quanto segue: il Protocollo, il Medicinale Sperimentale del Promotore, il Medicinale Sperimentale di BMS e/o la Combinazione di

<p>Entity or by the Principal Investigator, and/or any investigator, regarding the work performed under this Agreement (other than subject medical records) or which otherwise relates to the Trial.</p>	<p>medicinali, le CRF e ogni e qualsiasi informazione, dato, relazione o documento divulgati a o generati dall'Ente o dallo Sperimentatore principale, e/o da qualsiasi sperimentatore, relativamente al lavoro svolto ai sensi del presente Contratto (tranne che per le cartelle cliniche) o diversamente correlati alla Sperimentazione.</p>
<p>The Parties acknowledge that the Commercial Secrets belong to Sponsor and shall not be disclosed by the Entity to any third party or be used for any purpose other than the performance of the Trial without the prior written consent of Sponsor, during a period of seven (7) years after the termination of the performance of the Agreement.</p>	<p>Le Parti riconoscono che i Segreti commerciali appartengono al Promotore e che non verranno divulgati dall'Ente ad alcuna terza parte, né saranno utilizzati per scopi diversi dallo svolgimento della Sperimentazione senza il previo consenso del Promotore per un periodo di sette (7) anni dalla conclusione dell'esecuzione del Contratto.</p>
<p>As between Sponsor and either Entity or the Principal Investigator, and/or any investigator, information pertaining to BMS and/or the BMS Trial Drug shall be deemed Confidential Information of Sponsor hereunder.</p>	<p>Come concordato tra il Promotore e l'Ente o lo Sperimentatore principale, e/o qualsiasi sperimentatore, le informazioni pertinenti a BMS e/o al Medicinale Sperimentale saranno considerate Informazioni riservate del Promotore.</p>
<p>The Sponsor/CRO also represents and warrants as follows:</p>	<p>Il Promotore/CRO inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</p>
<p>(i) the Commercial Secrets of the Sponsor/CRO have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is reasonably known to the Sponsor and/or to the CRO – 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>(i) i Segreti Commerciali del Promotore/CRO sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto ragionevolmente noto al Promotore e/o alla CRO– 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/CRO 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, provided that a final judicial decision has been issued irrevocably stating Sponsor/CRO liability</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, a condizione che sia stata emessa, in maniera irrevocabile e definitiva, una sentenza giudiziaria che stabilisca la responsabilità del Promotore/CRO.</p>

<p>In turn, 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 to 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>A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall’Ente, classificabili come “Segreti Commerciali” ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.</p>
<p>The Entity also represents and warrants as follows:</p>	<p>L’Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:</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>(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>(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>(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>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/CRO is required to publish the summary results of the Trial even if negative, as soon as they become available from all the centres participating in the Trial and any case no more than 12 months after conclusion of the Trial and the Sponsor/CRO will do so without further notice to Entity and Principal Investigator.</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/CRO, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblica tempestivamente, non appena disponibile da parte di tutti i centri partecipanti alla Sperimentazione e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della stessa, la sintesi dei risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione, e dovranno farlo senza ulteriore notifica all’Ente e allo Sperimentatore principale.</p>

<p>For this purpose, to the extent required by the applicable law, Entity and Principal Investigator hereby consent to allow Sponsor, BMS and/or the CRO to disclose or allow any Competent Authority to disclose their name as well as the address of the Entity and name of the Principal Investigator where the Protocol will be performed and its results, following completion, in generally available trial databases to the extent required by any applicable laws and regulations.</p>	<p>A tal fine, nella misura richiesta dalla legge applicabile, l'Ente e lo Sperimentatore principale con il presente atto acconsentono a che il Promotore, BMS e/o la CRO divulghino, o permettano all'Autorità competente di divulgare, il nome e l'indirizzo dell'Ente, il nome dello Sperimentatore principale, il luogo in cui il Protocollo sarà eseguito e i suoi risultati dopo il completamento dello stesso, nonché le banche dati della Sperimentazione, generalmente disponibili, nella misura richiesta da una qualsivoglia legge e normativa.</p>
<p>Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.</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, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.</p>
<p>10.3 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 by the Sponsor or for at least 12 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.</p>	<p>10.3 Lo Sperimentatore principale non può pubblicare i dati del proprio Centro fino a quando tutti i risultati della Sperimentazione non siano stati completamente pubblicati dal Promotore o per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o dal recesso anticipato dalla stessa.</p>
<p>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 at least 12months (<i>at least twelve months under the current regulations</i>) from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this Article.</p>	<p>Se una pubblicazione contenente i risultati di una sperimentazione multicentrica pubblicati dal Promotore o da una terza parte da questi designata non viene completata almeno 12 mesi (<i>almeno dodici mesi ai sensi dell'attuale normativa</i>) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore può pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, in conformità a quando stabilito nel presente Articolo.</p>
<p>10.4 To ensure that the data processing is correct and accurate, the Principal Investigator will send the Sponsor/CRO a copy of the document to be presented or published, at</p>	<p>10.4 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore/CRO copia del</p>

<p>least 60 days before it is presented or published. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript within which to review the proposed publication and coordinate BMS's review thereof and comments as well as 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, patents or the protection of intellectual property, the Sponsor/CRO 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 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. The above provision also applies in case of any review or comment made by the Sponsor on BMS behalf and in relation to BMS data, information and more in general Intellectual Property.</p>	<p>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 revisionare la pubblicazione proposta, coordinare la revisione di BMS della stessa, avanzare commenti e 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, il Promotore/CRO provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti. La disposizione di cui sopra troverà applicazione anche nel caso di un'eventuale revisione o commento avanzata/o dal Promotore per conto di BMS e in relazione ai dati, alle informazioni e, più in generale, alla Proprietà intellettuale di BMS.</p>
<p>10.5 The Sponsor/CRO acknowledge that they do 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, data protection and the protection of intellectual property.</p>	<p>10.5 Il Promotore/CRO riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.</p>
<p>10.6 The Sponsor/CRO may, for the purposes of presenting a patent application (including for the purposes of BMS presenting a patent application) and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or</p>	<p>10.6 Il Promotore/CRO, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto (anche nel caso in cui fosse BMS a presentare una richiesta di brevetto) e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di</p>

presentation of the document by a further 90 days.	differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.
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.	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.
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 months (<i>at least twelve months under the current regulations</i>) from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this Article.	Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro mesi (<i>secondo la normativa vigente almeno dodici mesi</i>) dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.
Art. 11 - Data protection	Art. 11 - Protezione dei dati personali
11.1 In executing the contractual activities the Parties shall process 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 but not limited to the Legislative Decree 196/2003 as amended by the Legislative Decree 101/2018 - the “ Code ”), including any subsequent amendments (collectively the “ Data Protection Laws ”). The Entity will process the personal data for the duration of the Trial and as specified in Article 2.7. The nature of processing includes the collection, storage, and analysis of the personal data for the purpose of carrying out the Trial.	11.1 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 Indagine clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti (tra cui, a titolo esemplificativo e non esaustivo, il D.Lgs. 196/2003 come emendato dal D.Lgs. 101/2018 – il “ Codice ”), con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, “ Leggi in materia di Protezione dei dati ”). L’Ente tratterà i dati personali per la durata della Sperimentazione nelle modalità specificate nell’Articolo 2.7. La natura del trattamento include la raccolta, conservazione e analisi dei dati personali ai fini dello svolgimento della Sperimentazione.
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	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

and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.	Indagine clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.
11.3 The Entity and Sponsor are independent data controllers, as defined by of Article 4 Paragraph 7 of the GDPR, with respect to the personal data of Trial patients processed for the purposes described in this Agreement.	11.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come titolari autonomi del trattamento dei dati, così come definito dall'Art. 4 paragrafo 7 dell'RGPD, in relazione ai dati personali dei pazienti della Sperimentazione trattati per gli scopi descritti nel presente Contratto).
11.4 The Entity has appointed a data protection officer, who may be contacted at DPO Consulting	11.4 L'Ente ha nominato un responsabile della protezione dei dati, che potrà essere contattato presso DPO Consulting
1, rue de Caumartin, 75009 Paris, France, Mirati@DPO-Consulting.com	1, rue de Caumartin, 75009 Parigi, Francia, Mirati@DPO-Consulting.com
11.5 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 and their stakeholders; persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: the personal data referred to in Article 4 Paragraph 1 of the GDPR, including identification data and administrative identification data; data classified as "special categories of personal data" – and in particular, data relating to health, 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.	11.5 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla sperimentazione e loro <i>stakeholders</i> ; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati i dati personali di cui all'Art. 4 par. n. 1 dell'RGPD, tra cui i dati identificativi e i dati di identificazione amministrativa; i dati rientranti nelle "categorie speciali di dati personali" - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.
11.6 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 that do not offer the same level of data protection as is guaranteed in Europe. In such a case Sponsor is responsible for taking all the measures necessary to guarantee an adequate level of data protection.	11.6 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.
11.7 The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for	11.7 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le

<p>the purposes of the Trial will comply with the principles in place to safeguard data protection and will process the personal data under a contractual or statutory duty of 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 relative data controller. If any persons with access to the personal data believe that processing rules implemented in the context of the Trial infringe an applicable data protection law, those persons will immediately inform the data controller issuing those instructions.</p>	<p>finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e che tratteranno i dati personali secondo l'obbligo contrattuale o statutario di riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento. Qualora una qualsiasi persona con accesso ai dati personali ritenesse che le regole sul trattamento implementate nel contesto della Sperimentazione infrangano la legge applicabile in materia di protezione dei dati, tali persone dovranno informare immediatamente il Titolare del trattamento dei dati che ha emanato dette istruzioni.</p>
<p>11.8 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 fourth of the Code.</p> <p>The Regulation and the provisions on Privacy in force at the Entity, with all their subsequent changes/integrations, identify the person authorized for the data processing in accordance with the provisions of Art. 29 of the GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2, fourth of the Code.</p>	<p>11.8 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.</p> <p>Il Regolamento e le disposizioni vigenti presso l'Ente in materia di Privacy, con tutte le loro eventuali successive modifiche/integrazioni, individuano la persona autorizzata al Trattamento dei Dati in conformità di quanto disposto dall'Art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'Art. 2 quaterdecies del Codice.</p>
<p>11.9 Where required, 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, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (incluse le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche</p>

	eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.
11.10 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 the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.	11.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.
11.11 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. In addition, each Party shall assist the other as necessary in notifying the appropriate data subjects and data authorities and documenting the breach.	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. Se necessario, ciascuna Parte è inoltre tenuta ad assistere l'altra inviando le notifiche ai soggetti dei dati coinvolti e alle autorità dei dati, e documentando la violazione.
11.12 Parties shall assist one another as reasonably necessary in performing data protection impact assessments (DPIAs) and in conducting prior consultations with supervisory authorities. If any data subject rights requests are received – including requests for access, restriction of processing, erasure, etc. – the Parties will inform one another and provide reasonable assistance to the other Parties in fulfilling or otherwise addressing the request.	11.12 Le Parti devono assistersi a vicenda, come ragionevolmente necessario, nell'effettuare le valutazioni d'impatto sulla protezione dei dati (DPIA) e nel condurre consultazioni preliminari con le autorità di supervisione. Qualora si ricevesse una qualsiasi richiesta inerente ai diritti del soggetto, tra cui richieste di accesso, limitazione del trattamento, cancellazione ecc., le Parti sono tenute a informarsi l'un l'altra e a fornire ragionevole assistenza alle altre Parti nel portare a compimento la richiesta o altrimenti rispondere alla stessa.
Art. 12- Amendments	Art. 12 - Modifiche
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.	12.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero 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	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

signature, unless agreed otherwise by the Parties.	della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.
Art. 13 - Anti-corruption provisions	Art. 13 - Disciplina anti-corrruzione
13.1 The Entity and the Sponsor/CRO will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.	13.1 L'Ente e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.
13.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, 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.	13.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del <i>Foreign Corrupt Practices 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.
13.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan.	13.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.
13.4 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.	13.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.
13.5 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.	13.5 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.
13.6 The violation of any provisions of this Article will constitute serious breach of this	13.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave

Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.	inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.
Art. 14 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting	Art. 14 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto
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. . All subcontractors will be obligated to enter into a contract that includes all data protection and processing requirements listed in this Agreement.	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. Tutti i subcontraenti saranno obbligati a stipulare contratti che comprendano tutti i requisiti inerenti alla protezione e al trattamento dei dati elencati nel presente Contratto.
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.	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.
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.	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.
Art. 15 - Fiscal obligations	Art. 15 - Oneri fiscali
15.1 This Agreement is signed digitally in accordance with Article 24 of legislative decree 82/2005, in accordance with the provisions of Article 15 paragraph 2A of Law 241/1990 as supplemented by Article 6, decree law 18/10/2012, no. 179, converted into Law no. 22 of 17/12/2012. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this	15.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese

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.	l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.
15.2 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.	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.
Art. 16 – Governing law and forum	Art. 16 Legge regolatrice e Foro competente
16.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.	16.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.
16.2 The Court Napoli 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.	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 di Napoli, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.
Art. 17 – Third-party beneficiary	Art. 17 – Terzo beneficiario
17.1 BMS is an intended third-party beneficiary to this Agreement. To the extent applicable law does not allow vesting of any rights directly in BMS under this Agreement, such rights will vest in Sponsor, on BMS's behalf.	17.1 BMS viene designato terzo beneficiario ai sensi del presente Contratto. Nella misura in cui la legge applicabile non consentisse di assegnare direttamente a BMS alcuno dei diritti di cui al presente Contratto, tali diritti verranno assegnati al Promotore per conto di BMS.
Under a Special Power of Attorney, Mirati Therapeutics, Inc. has appointed and authorized Pharmaceutical Research Associates Italy Srl, to execute this Agreement in the name and on behalf of Mirati Therapeutics, Inc., thus binding Mirati Therapeutics, Inc. to the duties and obligations set out in this Agreement.	In virtù di una Procura speciale, Mirati Therapeutics, Inc. nomina e autorizza Pharmaceutical Research Associates Italy Srl. a sottoscrivere il presente Contratto in nome e per conto di Mirati Therapeutics, Inc., vincolando pertanto Mirati Therapeutics, Inc. ai doveri e agli obblighi stabiliti nel presente Contratto.

Milano	Milano
Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., on behalf of the Sponsor: Mirati Therapeutics, Inc.	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., per conto del Promotore Mirati Therapeutics, Inc.
Legal Representative	Il Rappresentante legale
Dr. Gabriella Laurora	Dr. Gabriella Laurora
Signature/Date _____	Firma/Data _____
For the CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.	Per la CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
Legal Representative	Il Rappresentante legale
Dr. Gabriella Laurora	Dr. Gabriella Laurora
Signature/Date _____	Firma/Data _____
Napoli	Napoli
For the Entity	Per l'Ente
Director-General	Il Direttore Generale
Dr. Attilio A.M. Bianchi	Dott. Attilio A. M. Bianchi
Signature/Date _____	Firma/Data _____
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.	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
Milano	Milano
Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., on behalf of the Sponsor: Mirati Therapeutics, Inc.	Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., per conto del Promotore Mirati Therapeutics, Inc.
Legal Representative	Il Rappresentante legale

Dr. <u>Gabriella Laurora</u>	Dott. Gabriella Laurora
Signature/Date _____	Firma/Data _____
For the CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.	Per la CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l.
Legal Representative	Il Rappresentante legale
Dr. Gabriella Laurora	Dott. Gabriella Laurora
Signature/Date _____	Firma/Data _____
Napoli	Napoli
For the Entity	Per l'Ente
Director-General	Il Direttore Generale
Dr. <u>Attilio A.M. Bianchi</u>	Dott. <u>Attilio A.M. Bianchi</u>
Signature/Date _____	Firma/Data _____

ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT	ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA
Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.	Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.
A1. Reference information for the Trial	A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione
<ul style="list-style-type: none"> - Title of Protocol: A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitor Therapy 	<ul style="list-style-type: none"> - Titolo Protocollo: Studio randomizzato di fase 3 su sitravatinib in combinazione con nivolumab rispetto a docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint
<ul style="list-style-type: none"> - EudraCT number: <i>2019-001043-41</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Numero Eudract: <i>2019-001043-41</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Study phase: 3 	<ul style="list-style-type: none"> - Fase dello studio: 3
<ul style="list-style-type: none"> - Protocol code: 516-005, version 3 date 20 April 2020 	<ul style="list-style-type: none"> - Codice Protocollo: 516-005, Versione 3 data 20 Aprile 2020
<ul style="list-style-type: none"> - Sponsor: Mirati Therapeutics, Inc., 9393 Towne Centre Drive, Suite 200, San Diego, California, 92121, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Promotore: Mirati Therapeutics, Inc., 9393 Towne Centre Drive, Suite 200, San Diego, California, 92121, USA
<ul style="list-style-type: none"> - CRO:Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., Via Borgogna, 8, 20122 Milano – Dr. Ferdinando Viganò – Tel. +39 02 00643100 – email PEC: Pra-regulatory@pec.it 	<ul style="list-style-type: none"> - CRO: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., Via Borgogna, 8, 20122 Milano – Dr. Ferdinando Viganò – Tel. +39 02 00643100 – email PEC: Pra-regulatory@pec.it
<ul style="list-style-type: none"> - Principal Investigator: Dr. Alessandro Morabito, IRCCS Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Giovanni Pascale”, Via M. Semmola – 80131 Napoli, email: a.morabito@istitutotumori.na.it 	<ul style="list-style-type: none"> - Sperimentatore Principale: Dr. Alessandro Morabito, IRCCS Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Giovanni Pascale", Via M. Semmola – 80131 Napoli, email: a.morabito@istitutotumori.na.it
<ul style="list-style-type: none"> - Number of patients expected at international, national and centre level: competitive enrolment, planned patients at international level 532, at national level 150, per site about 3 	<ul style="list-style-type: none"> - Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro: arruolamento competitivo, pazienti previsti a livello internazionale 532, a livello nazionale 150, per centro circa 3
<ul style="list-style-type: none"> - Duration of study: 32 months 	<ul style="list-style-type: none"> - Durata dello studio: 32 months
A2. Costs and payments	A2. Oneri e compensi

Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study	Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio
Include, by way of example, the following items:	Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:
- Fixed costs for the Ethics Committee satellite centre for drug trials	- Oneri fissi per il Comitato Etico Centro satellite sperimentazioni farmacologiche
- Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).	- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).
- Gross payment per patient included in the study: € 8,605.85 (operation not subject to VAT Art. 7-ter of Presidential Decree no. 633/72 for non-EU taxable subjects) per patient randomized in the Arm Nivolumab-Sitravatinib and € 7,949.15 (operation not subject to VAT Art. 7-ter of Presidential Decree no. 633/72 for non-EU taxable subjects) per patient randomized in the Arm Docetaxel.	- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 8.605,85 (operazione non soggetta ad IVA art.7- ter DPR N 633/72 per soggetti passivi d'imposta EXTRA UE) per paziente randomizzato nel Braccio Nivolumab-Sitravatinib e ad € 7.949,15 (operazione non soggetta ad IVA art.7- ter DPR N 633/72 per soggetti passivi d'imposta EXTRA UE) per paziente randomizzato nel Braccio Docetaxel.
- Payment per trial Centre for each completed patient (Payment for enrolled patient - company overheads - all the costs incurred by the Entity for the trial ¹): € 8,605.85 (operation not subject to VAT Art. 7-ter of Presidential Decree no. 633/72 for non-EU taxable subjects) per patient randomized in the Arm Nivolumab-Sitravatinib and € 7,949.15 (operation not subject to VAT Art. 7-ter of Presidential Decree no. 633/72 for non-EU taxable subjects) per patient randomized in the Arm Docetaxel.	- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente arruolato – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall'Ente per la sperimentazione ¹): € 8.605,85 (operazione non soggetta ad IVA art.7- ter DPR N 633/72 per soggetti passivi d'imposta EXTRA UE) per paziente randomizzato nel Braccio Nivolumab-Sitravatinib e ad € 7.949,15 (operazione non soggetta ad IVA art.7- ter DPR N 633/72 per soggetti passivi d'imposta EXTRA UE) per paziente randomizzato nel Braccio Docetaxel.
- Interim financial phases as reported in the Budget Exhibit.	- Fasi economiche intermedie come riportate nell'Allegato del Budget.
- All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health	- Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del

¹ • general admin costs, costs incurred by the Pharmacy service in managing the Trial drug(s).

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

<p>Service (for example, there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the trial, or the instrumental tests are routine for the patients in the trial and the lab tests will be carried out with diagnostic kits supplied or the lab tests will be done at a centralised external laboratory).</p>	<p>SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).</p>
<p>Clinical Screening Failures Sponsor will reimburse Entity for potential patients who fail clinical screening. Payment for clinical screen failures will be made per agreed upon fees in the Budget via invoice. Sites will also need to complete CRFs in the EDC for all clinical screening failure patients.</p> <p>Unscheduled Visits/Assessments Sponsor will reimburse Entity for assessments conducted during unscheduled visits. Payment for these procedures will be made per agreed upon fees in the Budget via invoice. Sites will also need to complete CRFs in the EDC for all unscheduled visits.</p>	<p>Fallimenti allo screening clinico Il Promotore rimborserà l'Ente per i potenziali pazienti che non superano lo screening clinico. Il pagamento per i fallimenti allo screening sarà effettuato in base ai compensi concordati nel Budget, tramite fattura. I centri dovranno inoltre completare le CRF (Schede Raccolta Dati) nell'EDC (sistema di raccolta elettronica dei dati) per tutti i pazienti con fallimento allo screening clinico.</p> <p>Visite/valutazioni non programmate Lo sponsor rimborserà all'Ente le valutazioni effettuate durante le visite non programmate. Il pagamento per queste procedure sarà effettuato in base ai compensi concordati nel Budget, tramite fattura. I centri dovranno inoltre completare le CRF (Schede Raccolta Dati) nell'EDC (sistema di raccolta elettronica dei dati) per tutte le visite non programmate.</p>
<p>A 3. Insurance cover:</p>	<p>A 3. Copertura assicurativa:</p>
<p>- policy number SYB20972537A, Lloyd's Insurance Company S.A., with start date 01 June 2020, expiry date 31 December 2022. Cover limits for each protocol Euro 7,500,000 and Euro 1,500,000 per patient, tail coverage, any excess that cannot be claimed against third injured party. Exclusions The guarantee does not operate in the case of: a) Trials that are not regularly authorised and/or intentionally carried out in a manner that differs from authorised by the relevant authorities; b) damages that are not causal in relation, in the terms provided in the law 211/2003</p>	<p>- Polizza nr. SYB20972537A, Lloyd's Insurance Company S.A., con decorrenza dallo 01 Giugno 2020 e scadenza il 31 Dicembre 2022. Massimali per protocollo Euro 7.500.000 e Euro 1.500.000 per persona, copertura postuma, eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato. Esclusioni La garanzia non opera in caso di: a) per sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti; (b) per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dalla legge</p>

<p>and subsequent. Implementation decrees, with the trial assured;</p> <p>c) complaints due to experimental product does not fulfill, the therapeutic expected purpose;</p> <p>d) for congenital damage or malformations caused in pregnant women taking part in the trial</p> <p>e) for genetic and/or hereditary infirmities</p> <p>f) for nuclear damage of any kind</p> <p>g) for claims of HIV-acquired or misdiagnosis and/or failure to diagnose HIV-acquired immunodeficiency</p> <p>h) for damages resulting from the use of invasive activities) for claims of IMMUNOdeficiency acquired by HIV or incorrect and/or failure to diagnose this syndrome;</p>	<p>211/2003 e successivi. Decreti di attuazione, con la sperimentazione assicurata;</p> <p>(c) per reclami dovuti al fatto che la formulazione farmaceutica soggetta a sperimentazione non realizza gli scopi curativi previsti;</p> <p>(d) per danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione</p> <p>(e) per danni genetici e per infermità genetiche e/o ereditarie</p> <p>(f) per danni nucleari di qualsiasi tipo</p> <p>(g) per reclami dovuti ad immunodeficienza acquisita da HIV o ad errata e/o mancata diagnosi di tale sindrome</p> <p>(h) per i danni derivanti dall'impiego di attività invasive) per reclami dovuti ad immunodeficienza acquisita da HIV o ad errata e/o mancata diagnosi di tale sindrome;</p>
<p>A4. Liquidation and invoices</p>	<p>A4. Liquidazione e fatture</p>
<p>- The payment must be made within forty-five days (45) from receipt of the invoice. Payments will be made by electronic bank transfer (as detailed in the Payment Information Form ("PIC")) in Euro. 10% of each payment will be withheld (the "Hold Back") until the Final Payment as defined below. The Budget attached as EXHIBIT B includes all fees payable. No payments except for those set forth in the Budget will be made to any payee pursuant to this Agreement without the prior written approval of Sponsor, and any such requests for payment must be in accordance with the terms noted herein.</p>	<p>- Il compenso deve essere liquidato entro quarantacinque giorni (45) dalla ricezione della fattura. I pagamenti saranno effettuati tramite bonifico bancario elettronico (come descritto nel modulo di informazioni sul pagamento ("PIC")) in Euro. Il 10% di ogni pagamento verrà trattenuto ("Hold Back") fino al pagamento finale come definito di seguito. Il budget allegato come ALLEGATO B comprende tutti i compensi da pagare. Nessun pagamento, ad eccezione di quelli stabiliti nel Budget, sarà effettuato a qualsiasi beneficiario ai sensi del presente Contratto senza la preventiva approvazione scritta del Promotore, e tali richieste di pagamento devono essere conformi ai termini indicati nel presente documento.</p>
<p>- The invoice must be issued at the required intervals <i>quarterly</i> based on the amounts</p>	<p>- La fattura deve essere emessa con cadenza <i>trimestrale</i> secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla</p>

<p>accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor/CRO.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Advanced Payment Payments for, Start up Administrative costs will be paid one-time following completion of IRB/EC Approval, Execution of this Agreement, and the Site Initiation Visit. Administrative costs shall be paid within forty-five (45) calendar days following the Site Initiation Visit and Sponsor's and Payment Representative's receipt of Invoice. - Patient Visit Payments Payments for patient visits will be made automatically on a calendar quarterly basis, based on the entry of completed CRFs of patients and Sponsor's and Payment Representative's receipt of Invoice. Ten percent (10%) of each patient visit payment will be withheld (the "Hold Back") until the Final Payment, as defined below. - Conditional Procedure and other Invoiceable Payments All invoiceable items shall be paid within forty-five (45) calendar days following Sponsor's and Payment Representative's receipt of Entity's invoice. All invoices from the Investigator for pass-through costs will be managed by Payment Representative on behalf of Sponsor. Entity must send a valid invoice and include the Protocol name and number and a detailed summary of pass through costs within ninety (90) days of the date of service for which reimbursement is to be made by Sponsor, along with any accompanying documentation (if any) reasonably required by Sponsor. Additionally, Entity agrees to cooperate with Sponsor by responding to 	<p>base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pagamento anticipato I pagamenti per, le spese amministrative di avviamento saranno pagate una tantum dopo il completamento dell'approvazione IRB/CE, la firma del presente Contratto e la Visita di Avvio del Centro (SIV). Le spese amministrative saranno pagate entro quarantacinque (45) giorni di calendario a seguito della Visita di Avvio del Centro e del ricevimento, da parte del Promotore e del rappresentante per il pagamento, della fattura. - Pagamenti per visite ai pazienti I pagamenti per le visite dei pazienti saranno effettuati automaticamente su base trimestrale di calendario, in base all'inserimento delle CRF completate (Schede Raccolta Dati) dei pazienti e della ricevimento della fattura da parte del Promotore e del rappresentante per il pagamento. Il dieci per cento (10%) di ogni pagamento per la visita del paziente sarà trattenuto ("Hold Back") fino al Pagamento Finale, come definito di seguito. - Procedure facoltative e altri pagamenti fatturabili Tutte le voci fatturabili saranno pagate entro quarantacinque (45) giorni di calendario, dopo la ricezione da parte del Promotore e del rappresentante per il pagamento della fattura dell'Ente. Tutte le fatture dello Sperimentatore per i costi aggiuntivi saranno gestite dal rappresentante dei pagamenti per conto del Promotore. L'Ente deve inviare una fattura valida e includere il nome e il numero del protocollo e un riepilogo dettagliato dei costi aggiuntivi entro novanta (90) giorni dalla data per la quale il rimborso deve essere effettuato dal Promotore, insieme a qualsiasi
--	--

periodic requests from Sponsor's Finance department regarding unbilled patient activity so that Sponsor can accurately estimate the financial liability associated with the clinical trial. Invoice and any inquiries relating to payments must be sent to:

Mail To: Mirati Therapeutics
c/o PRA UK Ltd.
500 South Oak Way,
Green Park, Reading, RG2 6AD
United Kingdom

Email To:
InvestigatorInvoices@prahs.com

Copy to: accountspayable@mirati.com

- **Final Payment**

Payment Representative/Sponsor shall pay Entity a final payment in an amount equal to the Close Out Administrative Costs, remaining invoiceable items, and the total amount of Hold Back, as withheld under the above section "- Patient Visit Payments" (the "Final Payment") when the Study is completed, all data resolution has been completed and accepted by Sponsor, and all materials provided to the Entity have been reconciled by PRA and/or Sponsor, within 45 days based upon completion of successful Site Close Out visit and Sponsor's and Payment Representative's receipt of Invoice

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

documentazione (se presente) ragionevolmente richiesta dal Promotore. Inoltre, l'Ente accetta di collaborare con il Promotore rispondendo alle richieste periodiche del dipartimento Finanziario dello Ptomotore, in merito all'attività dei pazienti non fatturati in modo che il Promotore possa stimare con precisione la responsabilità finanziaria associata alla sperimentazione clinica. La fattura e le eventuali richieste relative ai pagamenti devono essere inviate a:

Posta A: Mirati Therapeutics
c/o PRA UK Ltd.
500 South Oak Way,
Parco Verde, Reading, RG2 6AD
Regno Unito

E-mail a InvestigatorInvoices@prahs.com
Copia to:accountspayable@mirati.com

- **Pagamento finale**

Il rappresentante/Promotore dei pagamenti pagherà all'Ente un pagamento finale per un importo pari ai Costi amministrativi di chiusura, le rimanenti voci fatturabili e l'importo totale "Hold Back", trattenuto in base al punto "Pagamenti per visite ai pazienti" di cui sopra (il "Pagamento finale") al termine della sperimentazione, tutta la risoluzione dei dati sia stata completata e accettata dal Promotore e tutti i materiali forniti all'Ente siano stati riconciliati da PRA e/o dal Promotore, entro 45 giorni in base al completamento della Visita di Chiusura Centro (COV) ed il ricevimento della fattura da parte del Promotore e del rappresentante del pagamento.

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

<p>- Payment Dispute. Entity will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies.</p>	<p>- Contestazioni sui pagamenti. L'Ente avrà trenta (30) giorni dalla data di ricevimento del pagamento finale per notificare la presenza di eventuali discrepanze.</p>
--	---

EXHIBIT B/ALLEGATO B: BUDGET: Arm Nivolumab-Sitravatinib/ Braccio Nivolumab-Sitravatinib

Trial Information

Trial Name: Mirati_MRT51605-516005
Arm: Nivo/Sitra Arm
Project: 516-005
Phase: Phase III
Protocol Version: 3.0 (dated 20 April 2020)
Title: A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitor Therapy (SAPPHIRE)

Budget Information

Location: Italy
Currency: EUR - Euro
Total Cost per Patient: 8,605.85
Institution Name: Istituto Nazionale Tumori IRCCS
Fondazione G. Pascale
Investigator Name: Alessandro Morabito
Overhead Percent: 10.00%

Name	Unit Cost	Screen/ Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 15	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 15	≥ Cycle 3 Day 1	≥ Cycle 3 Day 15 (D15 of each cycle necessary only if nivolumab Q2W)	End of Treatment	Initial Follow-up	Follow-up
Study Participation Informed Consent	24.00	24.00									
Lung Biopsy	515.00	Invoice									
CT Guidance for Needle Placement	546.00	Invoice									
Biopsy Sample Handling	8.00	Invoice									
ctDNA Blood Sample	25.00	Invoice									
ECOG Performance Status	14.00	14.00					Invoice*		14.00		
Physical Exam (initial, complete) including Medical History, Disease History, Prior Therapy, Investigator Evaluation of Prior Progression on CT, and Vital Signs	85.00	85.00									
Physical Exam (follow up, complete) including Vital Signs	96.00								96.00		
Physical Exam (follow up, abbreviated) including Vital Signs	14.00		14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00			
Serum Pregnancy Test	66.00	Invoice									
Urine Pregnancy Test	16.00	Invoice									
Hematology	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00		15.00		
Urinalysis	7.00	7.00									
Serum Chemistry	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00		48.00		
Thyroid Function Test	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00		20.00		
Blood for Sitravatinib PK	25.00		75.00	50.00	25.00		Invoice				
Blood for Nivolumab ADA	25.00		25.00					Invoice - Coincide with disease evaluation and continue at the same intervals until either at least 80 days after last dose of nivolumab or start of subsequent therapy, whichever is sooner.			
Blood Sample Handling	54.00	Invoice	54.00	54.00	54.00		Invoice		Invoice	Invoice	
Single 12-Lead ECG	35.00	35.00							35.00		
Triplicate 12-Lead ECG	105.00		315.00	210.00	105.00		Invoice				
ECHO	474.00	Invoice					Invoice		Invoice		
MUGA	654.00	Invoice					Invoice		Invoice		
CT Scan, Chest	492.00	Invoice									
CT Scan, Abdomen	642.00	Invoice									
CT Scan, Pelvis	642.00	Invoice									
CT Scan, Brain	411.00	Invoice									
MRI, Abdomen	800.00	Invoice									
MRI, Pelvis	800.00	Invoice									
MRI, Brain	508.00	Invoice									
Bone Scan, Whole Body	300.00	Invoice									
RECIST	141.00	141.00					Invoice		Invoice	Invoice	
Image Transfer Fee	100.00	100.00					Invoice		Invoice	Invoice	
EQ-5D-5L	14.00		14.00					Invoice - Coincide with disease evaluations or the nearest clinic visit if disease evaluations do not coincide and continue at the same intervals until start of subsequent therapy.			
LCSS	14.00		14.00								
Infusion Administration	173.00		173.00	Invoice	173.00	Invoice	173.00	Invoice			
Sitratavinib Reconciliation	10.00								10.00		
Adverse Events	8.00		8.00	8.00	8.00	8.00	8.00		8.00	8.00	
Concomitant Medications	14.00		14.00	14.00	14.00	14.00	14.00		14.00	14.00	
Survival Follow-up	14.00										14.00
Per Patient Activity Totals:		469.00	789.00	413.00	476.00	99.00	292.00	36.00	260.00	8.00	14.00

Protocol 516-005
 Italy / PI Morabito
 Contratto Finale V 14 Settembre 2020
 Final CTA V 14 September 2020

Name	Unit Cost	Screen/ Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 15	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 15	≥Cycle 3 Day 1	≥Cycle 3 Day 15 (D15 of each cycle necessary only if nivolumab Q2W)	End of Treatment	Initial Follow-up	Follow-up
Pharmacy Dispensing, Complex	51.00		51.00	Invoice	51.00	Invoice	51.00	Invoice			
Pharmacy Dispensing, Simple	10.00		10.00		10.00		10.00				
Physician's Fees	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	29.75
Study Coordinator Fee	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	20.50
Data Entry, Key punch	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	23.50
Per Patient Other Direct Cost Totals:		207.00	268.00	207.00	268.00	207.00	268.00	207.00	207.00	207.00	73.75

	Screen/ Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 15	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 15	≥Cycle 3 Day 1	≥Cycle 3 Day 15 (D15 of each cycle necessary only if nivolumab Q2W)	End of Treatment	Initial Follow-up	Follow-up
Visit Cost Subtotal	676.00	1,057.00	620.00	744.00	306.00	560.00	243.00	467.00	215.00	87.75
Overhead at 10%	67.60	105.70	62.00	74.40	30.60	56.00	24.30	46.70	21.50	8.78
Selected Cost Per Visit	743.60	1,162.70	682.00	818.40	336.60	616.00	267.30	513.70	236.50	96.53
Expected Number of Occurrences	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	4.00	4.00	1.00	1.00	6.00
Cumulative Visit Costs	743.60	1,162.70	682.00	818.40	336.60	2,464.00	1,069.20	513.70	236.50	579.15
Total Cost per Patient, 6 Treatment Cycles and 12 Months Follow-up	8,605.85									

Arm Docetaxel/ Braccio Docetaxel

Trial Information

Trial Name: Mirati_MRT51605-516005
Arm: Doce Arm
Project: 516-005
Phase: PhaseIII
Protocol Version: 3.0 (dated 20 April 2020)
Title: A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitor Therapy (SAPPHIRE)

Budget Information

Location: Italy
Currency: EUR - Euro
Total Cost per Patient: 7,949.15

Insitution Name: Istituto Nazionale Tumori IRCCS
Investigator Name: Alessandro Morabito
Overhead Percent: 10.00%

Name	Unit Cost	Screen/ Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 8	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 8	Cycle 3 Day 1	Cycle 3 Day 8	≥Cycle 4 Day 1	End of Treatment	Initial Follow-up	Follow-up	
Study Participation Informed Consent	24.00	24.00											
Lung Biopsy	515.00	Invoice											
CT Guidance for Needle Placement	546.00	Invoice											
Biopsy Sample Handling	8.00	Invoice											
ctDNA Blood Sample	25.00	Invoice											
ECOG Performance Status	14.00	14.00					14.00			14.00			
Physical Exam (initial, complete) including Medical History, Disease History, Prior Therapy, Investigator Evaluation of Prior Progression on CT, and Vital Signs	85.00	85.00											
Physical Exam (follow up, complete) including Vital Signs	96.00									96.00			
Physical Exam (follow up, abbreviated) including Vital Signs	14.00		14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00				
Serum Pregnancy Test	66.00	Invoice											
Urine Pregnancy Test	16.00	Invoice											
Hematology	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	
Urinalysis	7.00	7.00											
Serum Chemistry	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	
Thyroid Function Test	20.00		20.00		20.00		20.00		20.00	20.00		20.00	
Blood Sample Handling	54.00	Invoice											
Single 12-Lead ECG	35.00	35.00										35.00	
ECHO	474.00	Invoice					Invoice			Invoice			
MUGA	654.00	Invoice					Invoice			Invoice			
CT Scan, Chest	492.00	Invoice											
CT Scan, Abdomen	642.00	Invoice											
CT Scan, Pelvis	642.00	Invoice											
CT Scan, Brain	411.00	Invoice											
MRI, Abdomen	800.00	Invoice											
MRI, Pelvis	800.00	Invoice											
MRI, Brain	508.00	Invoice											
Bone Scan, Whole Body	300.00	Invoice											
RECIST	141.00	141.00							Invoice	Invoice	Invoice	Invoice	
Image Transfer Fee	100.00	100.00							Invoice	Invoice	Invoice	Invoice	
EQ-5D-5L	14.00		14.00										
LCSS	14.00		14.00										
Infusion Administration	173.00		173.00		173.00		173.00		173.00				
Adverse Events	8.00		8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	
Concomitant Medications	14.00		14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	
Survival Follow-up	14.00											14.00	
Per Patient Activity Totals:			469.00	320.00	99.00	292.00	99.00	306.00	99.00	292.00	250.00	0.00	14.00

Invoice - Every 8 weeks +/- 10 days for ~12 months and then every 16 weeks until disease progression or start of subsequent therapy, whichever is sooner. Bone scans may be performed half as often (every 16 weeks) as other radiology evaluations and, in patients having lesions at baseline, should be performed during assessment for confirmation of disease response.

Invoice - Coincide with disease evaluations or the nearest clinic visit if disease evaluations do not coincide and continue at the same intervals until start of subsequent therapy.

Protocol 516-005
 Italy / PI Morabito
 Contratto Finale V 14 Settembre 2020
 Final CTA V 14 September 2020

Name	Unit Cost	Screen/										
		Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 8	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 8	Cycle 3 Day 1	Cycle 3 Day 8	≥Cycle 4 Day 1	End of Treatment	Initial Follow-up	Follow-up
Pharmacy Dispensing, Complex	51.00		51.00		51.00		51.00		51.00			
Physician's Fees	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	119.00	29.75
Study Coordinator Fee	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00	20.50
Data Entry, Key punch	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	47.00	23.50
Per Patient Other Direct Cost Totals:		207.00	258.00	207.00	258.00	207.00	258.00	207.00	258.00	207.00	207.00	73.75

	Screen/											
	Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 8	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 8	Cycle 3 Day 1	Cycle 3 Day 8	≥Cycle 4 Day 1	End of Treatment	Initial Follow-up	Follow-up	
Visit Cost Subtotal	676.00	578.00	306.00	550.00	306.00	564.00	306.00	550.00	457.00	207.00	87.75	
Overhead at 10%	67.60	57.80	30.60	55.00	30.60	56.40	30.60	55.00	45.70	20.70	8.78	
Selected Cost Per Visit	743.60	635.80	336.60	605.00	336.60	620.40	336.60	605.00	502.70	227.70	96.53	
Expected Number of Occurrences	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	5.00	1.00	1.00	6.00	
Cumulative Visit Costs	743.60	635.80	336.60	605.00	336.60	620.40	336.60	3,025.00	502.70	227.70	579.15	
Total Cost per Patient, 8 Treatment Cycles and 12 Months Follow-up	7,949.15											

Invoiceable Procedures /Procedura Fatturabili

Invoiceable Procedure Name	Unit Cost	Overhead at 10%	Total Cost
ctDNA Blood Sample	25.00	2.50	27.50
Lung Biopsy	515.00	51.50	566.50
CT Guidance for Needle Placement	546.00	54.60	600.60
Biopsy Sample Handling	8.00	0.80	8.80
ECOG Performance Status	14.00	1.40	15.40
Serum Pregnancy Test	66.00	6.60	72.60
Urine Pregnancy Test	16.00	1.60	17.60
Hematology	15.00	1.50	16.50
Urinalysis	7.00	0.70	7.70
Serum Chemistry	48.00	4.80	52.80
Blood for Sitravatinib PK and Nivolumab ADA	25.00	2.50	27.50
Blood Sample Handling	54.00	5.40	59.40
12-Lead ECG	35.00	3.50	38.50
Triplicate 12-Lead ECG	105.00	10.50	115.50
ECHO	474.00	47.40	521.40
MUGA	654.00	65.40	719.40
CT Scan, Chest	492.00	49.20	541.20
CT Scan, Abdomen	642.00	64.20	706.20
CT Scan, Pelvis	642.00	64.20	706.20
CT Scan, Brain	411.00	41.10	452.10
MRI, Abdomen	800.00	80.00	880.00
MRI, Pelvis	800.00	80.00	880.00
MRI, Brain	508.00	50.80	558.80
Bone Scan, Whole Body	300.00	30.00	330.00
RECIST	141.00	14.10	155.10
Image Transfer Fee	100.00	10.00	110.00
EQ-5D-5L	14.00	1.40	15.40
LCSS	14.00	1.40	15.40
Infusion Administration	173.00	17.30	190.30
Pharmacy Dispensing, Complex	51.00	5.10	56.10

*ECOG Performance Status is invoiceable at Cycle 3 Day 1 only.

Invoiceable Site Administrative Fees	Unit Cost	Frequency	Payment Terms
Fee for CISC (Internal Clinical Trials Commission) activities (includes administrative fee, Pharmacy Startup Fee and Archiving/Document Storage Fee)	1,500.00	one time	upon site activation

Protocol 516-005
 Italy / PI Morabito
 Contratto Finale V 14 Settembre 2020
 Final CTA V 14 September 2020

Trial Information

Trial Name: Mirati_MRT51605-516005
Project: 516-005
Phase: PhaseIII
Protocol Version: 3.0 (dated 20 April 2020)
Title: A Randomized Phase 3 Study of Sitravatinib in Combination with Nivolumab Versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitor Therapy (SAPPHIRE)

Budget Information

Location: Italy
Currency: EUR - Euro

Insitution Name: Istituto Nazionale Tumori IRCCS
Investigator Name: Alessandro Morabito
Overhead Percent: 10.00%

Nivo/Sitra Arm					
Visit Name	Visit Cost Subtotal	Overhead at 10%	Selected Cost Per Visit	Expected Number of Occurrences	Cumulative Visit Costs
Screen/ Baseline	676.00	67.60	743.60	1.00	743.60
Cycle 1 Day 1	1,057.00	105.70	1,162.70	1.00	1,162.70
Cycle 1 Day 15	620.00	62.00	682.00	1.00	682.00
Cycle 2 Day 1	744.00	74.40	818.40	1.00	818.40
Cycle 2 Day 15	306.00	30.60	336.60	1.00	336.60
≥Cycle 3 Day 1	560.00	56.00	616.00	4.00	2,464.00
≥Cycle 3 Day 15 (D15 of each cycle necessary only if nivolumab Q2W)	243.00	24.30	267.30	4.00	1,069.20
End of Treatment	467.00	46.70	513.70	1.00	513.70
Initial Follow-up	215.00	21.50	236.50	1.00	236.50
Follow-up	87.75	8.78	96.53	6.00	579.15
Total Cost per Patient					8,605.85
Doce Arm					
Visit Name	Visit Cost Subtotal	Overhead at 10%	Selected Cost Per Visit	Expected Number of Occurrences	Cumulative Visit Costs
Screen/ Baseline	676.00	67.60	743.60	1.00	743.60
Cycle 1 Day 1	578.00	57.80	635.80	1.00	635.80
Cycle 1 Day 8	306.00	30.60	336.60	1.00	336.60
Cycle 2 Day 1	550.00	55.00	605.00	1.00	605.00
Cycle 2 Day 8	306.00	30.60	336.60	1.00	336.60
Cycle 3 Day 1	564.00	56.40	620.40	1.00	620.40
Cycle 3 Day 8	306.00	30.60	336.60	1.00	336.60
≥Cycle 4 Day 1	550.00	55.00	605.00	5.00	3,025.00
End of Treatment	457.00	45.70	502.70	1.00	502.70
Initial Follow-up	207.00	20.70	227.70	1.00	227.70
Follow-up	87.75	8.78	96.53	6.00	579.15
Total Cost per Patient					7,949.15
Screening Failures	Screening fail patient assessments will be paid on a per procedure basis at the rates set forth in the budget upon receipt of invoice.				
Unscheduled Visits	Unscheduled Visits will be paid on a per procedure basis at the rates set forth in the budget upon receipt of invoice.				

Protocol 516-005
 Italy / PI Morabito
 Contratto Finale V 14 Settembre 2020
 Final CTA V 14 September 2020

Annex B	Allegato B
The following terms shall, within this Agreement, have the following meanings:	Nel presente Contratto, i termini che seguono hanno il seguente significato:
<ul style="list-style-type: none"> • Personal Data - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual; 	<ul style="list-style-type: none"> • Dato personale - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
<ul style="list-style-type: none"> • Processing - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction; 	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;
<ul style="list-style-type: none"> • Pseudonymisation - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudonimizzazione - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;
<ul style="list-style-type: none"> • Data Controller - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law, 	<ul style="list-style-type: none"> • Titolare del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto

the controller or the specific criteria for its nomination may be provided for by Union or Member State law;	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;
<ul style="list-style-type: none"> • Data Processor - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller; 	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabile del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;
<ul style="list-style-type: none"> • Consent of the Data Subject - any freely given, specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her; 	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso dell'interessato - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
<ul style="list-style-type: none"> • Personal Data Breach - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed; 	<ul style="list-style-type: none"> • Violazione dei dati personali - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
<ul style="list-style-type: none"> • Medical Data - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health; 	<ul style="list-style-type: none"> • Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
<ul style="list-style-type: none"> • Genetic data - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question; 	<ul style="list-style-type: none"> • Dati genetici - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
<ul style="list-style-type: none"> • Biological sample - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted; 	<ul style="list-style-type: none"> • Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;
<ul style="list-style-type: none"> • Sponsor/Promoter - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial; 	<ul style="list-style-type: none"> • Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

<ul style="list-style-type: none"> • CRO – the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials; 	<ul style="list-style-type: none"> • CRO – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
<ul style="list-style-type: none"> • Monitor – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor/CRO; 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
<ul style="list-style-type: none"> • Auditor – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor/CRO. 	<ul style="list-style-type: none"> • Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.



**“FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE”
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO
Via Mariano Semmola - 80131 NAPOLI**

Determina Dirigenziale N. 1150 del 06/11/2020

PROPONENTE: Direttore Scientifico

OGGETTO: Autorizzazione alla esecuzione della sperimentazione clinica multicentrica sponsor denominata:
“516-005 - Studio randomizzato di Fase III su Sitravatinib in combinazione con Nivolumab rispetto a Docetaxel in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule non squamoso avanzato che presentano progressione della malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino e terapia con inibitore del checkpoint (SAPPHIRE)” - (Studio multicentrico sponsor promosso da Mirati Therapeutics Inc. – Ricercatore Responsabile Dott. A. Morabito – EudraCT Number 2019-001043-41 - Prot. 36-20P del Registro) e stipula del relativo contratto di collaborazione scientifica con la Società Pharmaceutical Research Associates Italy srl.
- Comodato d’uso gratuito n. 1 ECG Schiller Mod. CARDIOVIT FT-1

In pubblicazione dal 06/11/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

Atto immediatamente esecutivo

S.C. Affari Generali

Direttore

Elenco firmatari

Elisa Regina - S.C. Affari Generali

Gerardo Botti - Direttore Scientifico