

Numero 421	Pag.
Data 23 LUG. 2019	1

**DETERMINA DEL DIRETTORE GENERALE
DELLA AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD**
N. 421 DEL 23 LUG. 2019

Oggetto: [Autoriz. a condurre lo studio interventistico di fase 3 profit "BGB-A317-305" n. EudraCT 2018-000312-24 c/o la U.O.C. Oncologia AORMN – CERP19017 ed approvazione convenzione]

**IL DIRETTORE GENERALE
DELLA AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD**

- . . . -

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

VISTE le attestazioni del Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditemento e Formazione, del Dirigente della Direzione Amministrativa di Presidio, del Direttore della U.O.C. Bilancio, Patrimonio e Coordinamento Investimenti e del Direttore della U.O.C. Controllo di Gestione;

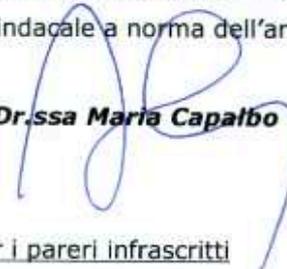
ACQUISITI i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

- D E T E R M I N A -

1. di autorizzare, sulla base del parere espresso dal Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditemento e Formazione, l'effettuazione, presso la U.O.C. Oncologia, dello Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (BGB-A317) più platino e fluoropirimidina rispetto a placebo più platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico prot. BGB-A317-305, n. EudraCT 2018-000312-24, CERP19017;
2. di individuare come Responsabile dello Studio il Dr. Vincenzo Catalano, Dirigente presso la U.O.C. Oncologia dell'AORMN, che si avvarrà in qualità di Aiuto Sperimentatore del Dr. Paolo Giordani, del Dr. Francesco Graziano e del Dr. Paolo Alessandrini, Dirigenti Medici di detta struttura;
3. di approvare, altresì, l'allegato schema di convenzione con BeiGene, Ltd, con sede legale nelle Isole Cayman, e con IQVIA RDS Italy Srl. (società soggetta, ai sensi dell'art. 2497 del c.c., alla direzione e al coordinamento di IQVIA Limited, con sede nel Regno Unito), con sede operativa in Milano, quale parte

Numero 421	Pag.
Data 23 LUG. 2019	2

- integrante e sostanziale della presente determina, che include la fornitura in comodato d'uso in favore dell'AORMN di n.1 tablet Lenovo Yogabook YB1-X90L del valore commerciale di circa € 356.00;
4. di trasmettere il presente atto allo Sperimentatore Principale, Dr. Vincenzo Catalano, per gli adempimenti di cui al Regolamento aziendale vigente in materia approvato con determina DG/AORMN n. 375 del 28.06.2018;
 5. di stabilire che l'attività di cui al presente atto è da considerarsi svolta in regime istituzionale ai sensi del Regolamento di cui al punto 4;
 6. di prendere atto che, ai sensi dell'art. 4 della Legge n. 412/91 e dell'art. 28 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii. come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 36/2013, la presente determina non è sottoposta a controllo e pertanto è esecutiva dal giorno della pubblicazione nell'albo aziendale;
 7. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii..


Dr.ssa Maria Capalbo

per i pareri infrascritti

Il Direttore Amministrativo

Dott. Antonio Draisci



Il Direttore Sanitario

Dr. Edoardo Berselli



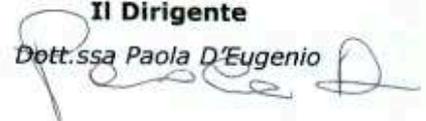
U.O.C. DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI PRESIDIO

Si attesta che dalla presente determina deriverà un introito complessivo presunto pari ad euro 44.164,00 (€ 11.041,00 a paziente arruolato che completi lo studio per n. 4 pazienti totali), che sarà annotato al conto n. 0406010105 "Sperimentazioni" e sarà ripartito secondo quanto previsto dal Regolamento aziendale vigente in materia, ovvero destinato nella misura del 30% alla U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione e nella misura del 70% al Dipartimento di afferenza della U.O. coinvolta nella sperimentazione stessa.

La convenzione che sarà stipulata in base al presente atto, inoltre, prevede che BeiGene Ltd fornirà all'AORMN in comodato d'uso di n.1 tablet Lenovo Yogabook YB1-X90L del valore commerciale di circa € 356.00.

Il Dirigente

Dott.ssa Paola D'Eugenio

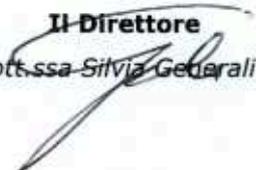


Numero 421	Pag.
Data 23 LUG. 2019	3

U.O.C. CONTROLLO DI GESTIONE

Si prende atto di quanto attestato dal Dirigente della U.O.C. Direzione Amministrativa di Presidio in riferimento agli introiti.

Il Direttore
Dott.ssa Silvia Generali

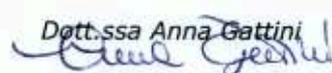


U.O.C. BILANCIO, PATRIMONIO E COORDINAMENTO INVESTIMENTI

Si attesta la corretta imputazione dell'introito al Piano dei Conti ed agli esercizi di competenza.

Giorgia L.

Il Direttore
Dott.ssa Anna Gattini



Numero	421	Pag.	
Data	23 LUG. 2019		4

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

(U.O.C. DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI PRESIDIO)

Normativa ed atti di riferimento:

- Determina del Direttore Generale dell'A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord n. 375 del 28.06.2018, ad oggetto: "Regolamento aziendale disciplinante lo svolgimento di sperimentazioni cliniche in ambito ospedaliero. Adozione";
- Determina del Direttore Generale dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona n. 618 del 14.07.2017, ad oggetto: "Comitato Etico Regionale delle Marche (CER) in esecuzione della DGR n. 244 del 20.03.2017 - Approvazione Regolamento di funzionamento del Comitato Etico Regionale delle Marche (CER)";
- Determina del Direttore Generale dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona n. 402 del 09.05.2017, ad oggetto: "Costituzione Comitato Etico Regionale (CER) in esecuzione della DGRM n.244 del 20.03.2017";
- D.Lgs. n. 101 del 10.08.2018, ad oggetto: "Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)".
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati);
- Decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 14.07.2009, ad oggetto: "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- Decreto del Ministero della Salute del 21.12.2007, pubblicato sul Supplemento ordinario alla G.U. Serie Generale n. 53 del 03.03.2008, ad oggetto: "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico";
- D.Lgs. n. 196 del 30.06.2003, ad oggetto: "Codice in materia di protezione dei dati personali";
- D.Lgs. n. 211 del 24.06.2003, ad oggetto: "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle norme di buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali per uso clinico;
- Decreto del Ministero della Sanità del 15.07.1997, pubblicato sul Supplemento Ordinario alla G.U. Serie Generale n.191 del 18.08.1997, ad oggetto: "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali".

Numero 671	Pag.
Data 23 LUG. 2019	5

Con lettera acquisita agli atti con prot. AORMN n. 55749 in data 13.12.2018 la IQVIA RDS Italy S.r.l., con sede legale a Milano, che agisce nella sua qualità di CRO per incarico di BeiGene, Ltd con sede in USA, ha richiesto l'autorizzazione ad effettuare, presso la U.O.C. Oncologia, lo Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (BGB-A317) più platino e fluoropirimidina rispetto a placebo più platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico prot. BGB-A317-305, n. EudraCT 2018-000312-24, CERP19017.

Lo Sperimentatore Principale dello Studio è individuato nel Dr. Vincenzo Catalano, Dirigente medico presso la citata Unità Operativa.

Con nota acquisita agli atti con prot. AORMN n. 28955 in data 05.07.2019, la IQVIA RDS S.r.l., nella veste di cui sopra, trasmetteva a tale proposito relativo testo di convenzione in n. 3 originali sottoscritti dal Procuratore di IQVIA RDS Italy S.r.l, per il perfezionamento della procedura di cui trattasi.

Lo studio verrà condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto della normativa vigente sulle sperimentazioni cliniche, in ottemperanza alle norme di buona pratica clinica ed in accordo con il D.Lgs. n. 211 del 24/06/2003, nonché nel pieno rispetto della privacy (Regolamento UE n. 679/2016 e D.Lgs. n. 101/2018 e ss.mm.ii.), delle vigenti regole sul consenso informato e sul trattamento dei dati sensibili dei pazienti arruolati.

Dallo svolgimento dello Studio in oggetto deriverà un introito complessivo presunto per l'Azienda pari ad euro 44.164,00 (€ 11.041,00 a paziente arruolato che completi lo studio, per n. 4 pazienti totali), per effetto del contributo economico che il Promotore si impegna ad erogare in base allo schema di convenzione, allegato alla presente determina quale sua parte integrante e sostanziale, che le parti sottoscriveranno a regolamentazione dei reciproci rapporti giuridici ed economici.

Inoltre la convenzione che sarà stipulata in base al presente atto, prevede che BeiGene Ltd fornirà all'AORMN in comodato d'uso di n.1 tablet Lenovo Yogabook YB1-X90L del valore commerciale di circa € 356.00.

Per tutto quanto sopra esposto si propone al Direttore Generale il seguente schema di determina:

1. di autorizzare, sulla base del parere espresso dal Direttore ff della U.O.C. Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione, l'effettuazione, presso la U.O.C. Oncologia, dello Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (BGB-A317) più platino e fluoropirimidina rispetto a placebo più platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico prot. BGB-A317-305, n. EudraCT 2018-000312-24, CERP19017;
2. di individuare come Responsabile dello Studio il Dr. Vincenzo Catalano, Dirigente presso la U.O.C. Oncologia dell'AORMN, che si avvarrà in qualità di Aiuto Sperimentatore del Dr. Paolo Giordani, del Dr. Francesco Graziano e del Dr. Paolo Alessandrini, Dirigenti Medici di detta struttura;

3. di approvare, altresì, l'allegato schema di convenzione con BeiGene, Ltd, con sede legale nelle Isole Cayman, e con IQVIA RDS Italy Srl. (società soggetta, ai sensi dell'art. 2497 del c.c., alla direzione e al coordinamento di IQVIA Limited, con sede nel Regno Unito), con sede operativa in Milano, quale parte integrante e sostanziale della presente determina, che include la fornitura in comodato d'uso in favore dell'AORMN di n.1 tablet Lenovo Yogabook YB1-X90L del valore commerciale di circa € 356.00;
4. di trasmettere il presente atto allo Sperimentatore Principale, Dr. Vincenzo Catalano, per gli adempimenti di cui al Regolamento aziendale vigente in materia approvato con determina DG/AORMN n. 375 del 28.06.2018;
5. di stabilire che l'attività di cui al presente atto è da considerarsi svolta in regime istituzionale ai sensi del Regolamento di cui al punto 4;
6. di prendere atto che, ai sensi dell'art. 4 della Legge n. 412/91 e dell'art. 28 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii. come sostituito dall'art.1 della L.R. n. 36/2013, la presente determina non è sottoposta a controllo e pertanto è esecutiva dal giorno della pubblicazione nell'albo aziendale;
7. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. n. 26/96 e ss.mm.ii..

Il Dirigente
Dott.ssa Paola D'Eugenio

Il Responsabile della fase istruttoria
Dott.ssa Benedetta Giannotti

Benedetta Giannotti

U.O.C. DIREZIONE MEDICA : QUALITA', ACCREDITAMENTO E FORMAZIONE

Esaminati tutti i documenti relativi al procedimento, inclusa la scheda di valutazione dello Studio, il parere del CERM, il testo di convenzione ed il parere favorevole dello Sperimentatore principale, nonché le risultanze dell'istruttoria, si esprime parere favorevole all'approvazione dello Studio stesso e dell'allegato schema di convenzione.

Il Direttore ff
Dr. Giovanni Tassinari

Numero	421	Pag.	
Data	23 LUG. 2019		7

- ALLEGATI -

La presente determina contiene i seguenti allegati in formato cartaceo:

All. n.1 Domanda di autorizzazione aziendale e richiesta di parere per sperimentazione clinica di tipo commerciale - Modulistica a cura dello sperimentatore responsabile e del direttore della struttura coinvolta, composta da n. 11 pagine;

All. n.2 Scheda di valutazione dello studio Clinico prot. BGB-A317-305 - CERP19017, composto da n.2 pagine

All. n.3 Parere del CERM espresso nella seduta del 30.05.2019 "Modulo di comunicazione al richiedente della decisione del Comitato Etico del centro collaboratore relativa al parere unico" Protocollo CERM: 2019 181, composto da n. 5 pagine;

All. n.4 Schema di convenzione, composto da n. 45 pagine.



Modulo n. 2

ALLEGATO N° 1 ALLA DETERMINA N° U21
DEL 23 LUG. 2019 COMPOSTO DI N° 11 pezzi

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE AZIENDALE E RICHIESTA DI PARERE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA di tipo commerciale

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE
E DEL DIRETTORE DELLA STRUTTURA COINVOLTA**

***Per ulteriori informazioni consultare:
il Portale della Ricerca Clinica dell'AIFA
la Segreteria del Comitato Etico Regionale delle Marche***

AIFA:

<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco>

***Comitato Etico Regionale delle Marche
comitato.etico@ospedaliriuniti.marche.it***

- Sezione A: Modulo per l'analisi dei costi correlati allo studio
Sezione B: Modulo di previsione di impiego del compenso per lo studio
Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza
Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore della struttura

Il/la sottoscritto/i:

➤ Prof./Dott. Rodolfo Mattioli

in qualità di Direttore/i

della struttura di: Oncologia, dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

Presidio Ospedaliero: OSPEDALE SAN SALVATORE, Ospedale Santa Croce

Dipartimento: Onco-Ematologia

Sede di: Via Lombroso, 61122, Pesaro

tel 0721 364004 fax 0721364094 e-mail rodolfo.mattioli@ospedalimarchenord.it

➤ Prof./Dott. Catalano Vincenzo

in qualità di Medico Responsabile dello Studio

dipendente della struttura di: Oncologia dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

Presidio Ospedaliero: OSPEDALE SAN SALVATORE

Dipartimento: Onco-Ematologia

Sede di: Via Lombroso, 61122, Pesaro

tel 0721364001 fax 0721364094 e-mail vincenzo.catalano@ospedalimarchenord.it

cell. 3343441436 (obbligatorio)

CHIEDE/CHIEDONO

il parere del Comitato Etico Regionale delle Marche all'esecuzione del seguente studio sperimentale clinico:

Codice Studio **BGB-A317-305**

Codice EUDRACT **2018-000312-24**

Data dello studio **12 Feb 2018**

Versione n. **1.0**

Titolo dello Studio Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (BGB-A317) più platino e fluoropirimidina rispetto a placebo più platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico.

Tipologia dello Studio:

- | | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| FASE I | <input type="checkbox"/> |
| FASE II | <input type="checkbox"/> |
| FASE III | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FASE IV | <input type="checkbox"/> |
| ACCESSO ALLARGATO | <input type="checkbox"/> |
| DISPOSITIVI MEDICI | <input type="checkbox"/> |
| ALTRO (specificare) _____ | <input type="checkbox"/> |

PROMOTORE

Dott. NA

Ditta/Ente **BeiGene, Ltd**

Referente Aziendale del Promotore a cui indirizzare tutte le comunicazioni:

Kyungji (Ginger) Min

Indirizzo c/o BeiGene USA, Inc, 1900 Powell Street, 5th Floor, Suite 500, Emeryville, CA, 94608 United States

Tel 001 650 383 0836 Fax 001 201 429 9556 E-mail ginger.min@beigene.com

Cell NA

C.R.O. (Clinical Research Organization) (se presente):

Ditta IQVIA RDS Italy S.r.l.

Referente Aziendale del Promotore a cui indirizzare tutte le comunicazioni:

Dott.ssa Marialaura Glielmi

Indirizzo Via Filzi 29, 20124 Milano

Tel 0269786166 Fax 02303509292 E-mail marialaura.glielmi@iqvia.com

Cell NA

STUDIO MULTICENTRICO

SI NO

Se SI CENTRO COORDINATORE

Prof./Dr Casaretti Rossana Struttura Struttura Oncologia Medica e Terapia innovativa
Azienda Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli

Tel +390815903591 Fax +390815903821 e-mail r.casaretti@istitutotumori.na.it

INDAGINE CLINICA CON DISPOSITIVI MEDICI

SI NO

Se SI la ricerca clinica è svolta con il dispositivo recante la marcatura CE, non modificato in alcuna parte e sperimentato nella stessa indicazione d'uso presa in considerazione nelle procedure di valutazione di conformità seguite ai fini dell'apposizione di tale marcatura?

SI NO

Il dispositivo medico è a carico dell'ente sede della sperimentazione?

SI NO

➤ **Se SI**

Il dispositivo medico in oggetto è utilizzato nella corrente pratica clinica?

SI NO

La struttura è già in possesso del quantitativo sufficiente?

SI NO

E' necessario procedere all'acquisto del dispositivo?

SI NO

La sperimentazione inciderà sulla quantità routinaria usata nella struttura?

SI NO

Riportare nel dettaglio tipologia e quantità necessaria nel paragrafo "Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio" della Sezione A

Sezione A: Modulo per l'analisi dei costi correlati allo studio

Corrispettivo a paziente proposto dal Promotore	€ 11.041,00
N° pazienti previsti nel centro	4

Altre strutture coinvolte nell'esecuzione dello studio

Elencare, le strutture eventualmente coinvolte e le attività svolte nell'ambito del presente studio
 Es: cardiologia per l'esecuzione di 2 ECG/paziente, radiologia per l'esecuzione di 1 TAC/paziente, laboratorio centralizzato per l'esecuzione di analisi ..., 1 biostatistico afferente a ... per l'analisi statistica, etc.

Struttura coinvolta	Attività svolta/ paziente
1 UOC Anatomia Patologica	2 preparazione vetrini
2 UOC Diagnostica per immagini	4 TAC
3 UOC Farmacia	4 allestimento farmaci
4 UOC Laboratorio Analisi	7 analisi sangue
5 UOC Oculistica	4 visite oculistiche
6 UOC Pneumologia	1 spirometria

Studio in regime:

- Ambulatoriale Sì x NO
- di Ricovero Sì NO x

Prestazioni studio specifiche

N.B.: Resta inteso che il costo di prestazioni studio-specifiche non può gravare né sul SSN né sul paziente e pertanto non può essere previsto il pagamento di alcun ticket da parte di quest'ultimo. Tale costo è da intendersi a totale carico del Promotore.

- > **Laboratorio Analisi** Sì x NO N.A
- A) Esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame Sì NO x
- B) Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio? Sì x NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/ paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...test coagulazione (tempo di protrombina e tromboplastina)	3	tempo di protrombina=€ 2,80 tromboplastina= € 2,80
2 ...funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH)	3	FT3=€ 4,60 FT4=€ 4,60 TSH=€ 5,50

Se sì al punto B:

Preso visione dell'impegno richiesto al Laboratorio Analisi per lo svolgimento della sperimentazione, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Data 06-03-19

Az. Osp. Ospedali Riuniti Marche Nord
 Presidio "S. Salvatore" - Pesaro
U.O.C. LABORATORIO ANALISI
 Direttore: Dr. Enzo PAZZAGLIA
 Il Direttore _____

- > **Strutture radiologiche** SI x NO N.A
 A) **Esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame** SI x NO
 B) **Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio?** SI NO x

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

Se sì al punto B:

Preso visione dell'impegno richiesto alla struttura radiologica per lo svolgimento della sperimentazione, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Data _____ Il Direttore _____

- > **Altro:** _____ SI NO N.A
 A) **esami previsti in termini quantitativi e temporali e concordati per il processo diagnostico e terapeutico standard della patologia in esame** SI NO
 B) **Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio (es. ricoveri, visite, esami strumentali)?** SI NO

Se sì, elencarle di seguito:

Tipologia di prestazione	Quantità/paziente	Tariffa come da Nomenclatore Regionale
1 ...		
2 ...		
3 ...		
...		

Se sì al punto B:

Preso visione dell'impegno richiesto alla struttura **sotto indicata** per lo svolgimento della sperimentazione, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra:

_____ Il Direttore _____ Data _____
 _____ Il Direttore _____ Data _____
 _____ Il Direttore _____ Data _____
 _____ Il Direttore _____ Data _____

Coinvolgimento della Farmacia

Lo studio prevede il coinvolgimento diretto della Farmacia?

SI NO

Se SI, il coinvolgimento della Farmacia è richiesto per (*barrare tutte le voci pertinenti*):

- la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i (compreso il placebo) per:
 - ricostituzione prima dell'uso
 - operazioni di confezionamento primario, secondario e di presentazione
 - operazioni di preparazione che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione/imballaggio, se realizzate con specialità medicinali provviste di AIC
- controllo, gestione, distribuzione, recupero dei farmaci e dei dispositivi medici specialistici
- la randomizzazione;

In caso di allestimento dei farmaci presso i laboratori di Farmacia, il personale della Farmacia, responsabile del procedimento, va indicato di seguito:

Si precisa che la preparazione di cui sopra dovrà essere eseguita secondo Norme di Buona Preparazione e limitata al singolo centro per il quale la Farmacia opera.

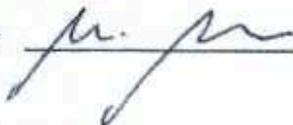
La disponibilità ad effettuare le attività suindicate è stata preventivamente concordata direttamente con la Farmacia?

SI NO

Se sì, fornire il parere del referente della Farmacia e dare riscontro nella bozza di convenzione economica del compenso concordato per l'esecuzione delle suddette attività.

Preso visione dell'impegno richiesto alla Farmacia da parte dello Sperimentatore, si dichiara la disponibilità nell'esecuzione delle attività di cui sopra.

Il Farmacista Responsabile



data 06-03-2019

Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio

N.B.: Resta inteso che gli oneri connessi alla fornitura di tali materiali/attrezzature/servizi sono da intendersi a totale carico del Promotore.

È previsto l'utilizzo di materiali e/o attrezzature necessari allo studio attualmente non disponibili presso il centro?

SI NO

Se sì, elencarli di seguito:

Tipologia	Quantità
1 ...	
2 ...	
3 ...	
...	

Copertura assicurativa

In base a quanto previsto dal D.M. 14/7/2009 "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali" pubblicato sulla G.U. n. 213 del 14/9/2009 è stata stipulata una polizza Assicurativa¹?

SI NO

¹ Art. 1 Il promotore della sperimentazione clinica deve presentare al comitato etico un certificato assicurativo, redatto in lingua italiana e sottoscritto dalla compagnia assicuratrice, in applicazione del vigente contratto assicurativo, che faccia esplicito riferimento allo studio interventistico proposto, con la descrizione degli elementi essenziali, previsti dal presente decreto. Il comitato etico, nel rilasciare il proprio parere, tiene conto del certificato assicurativo presentato dal promotore della sperimentazione clinica che viene redatto conformemente ai requisiti di cui al presente decreto

Se la risposta è affermativa

La copertura assicurativa è garantita da Newline Syndicate 1218 at Lloyd's di Londra

Polizza n. WIBCLT18459 valida dalle ore 24 del 26 / 09 / 2018 fino alle ore 24 del 26 / 04 /2020

Se la risposta è negativa indicarne le ragioni : _____

In questo caso la copertura assicurativa, redatta in base alla precitata normativa, è stata richiesta alla Direzione Generale SI NO

(in caso affermativo allegare documentazione specifica)

Sezione B: Modulo di previsione di impiego del compenso per lo studio

PREVISIONE IMPIEGO CORRISPETTIVO	
PREVISIONE DI RIPARTIZIONE DEL CORRISPETTIVO COMPLESSIVO	IMPORTO COMPLESSIVO (EURO) 44162,00
	VALORE PERCENTUALE
COMPENSI AL PERSONALE MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA <i>(specificare il/i nominativo/i del personale interessato)</i>	
COMPENSI AL PERSONALE NON MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	
ATTIVAZIONE DI CONTRATTI/BORSE DI STUDIO	50%
ACQUISIZIONE DI BENI E SERVIZI <i>(specificare)</i>	25%
ACQUISIZIONE DI ATTREZZATURE <i>(specificare la tipologia, es. sanitarie, arredi, informatiche)</i>	25%
CONGRESSI, CORSI DI AGGIORNAMENTO, ALTRE INIZIATIVE DI FORMAZIONE	
ALTRO <i>(specificare)</i>	
TOTALE	100%

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale

Personale medico coinvolto presso la struttura proponente

Elencare il personale medico coinvolto (si intende personale dipendente e non), l'impegno orario e globale richiesto per l'espletamento della sperimentazione:

Cognome e Nome	Qualifica	Impegno orario mensile presunto (dedicato all'attività sperimentale)	Dipendente / non dipendente	Impegno globale presunto per anno solare (espresso in ore)
Giordani Paolo	Dirigente Medico	10	dip	30
Graziano Francesco	Dirigente Medico	10	dip	30
Alessandroni Paolo	Dirigente Medico	10	dip	30
Donatella Sarti	Data Manager	10	Non dip	30
Vincenzo Catalano	Dirigente Medico	10	dip	30

Per l'espletamento del presente studio deve essere coinvolto personale dell'Assistenza? SI NO

1. Se sì, specificare il ruolo d'appartenenza:

- infermieri
- tecnici di laboratorio
- tecnici di radiologia
- fisioterapisti
- altro

2. Servizi/Sezioni coinvolti

3. Il coinvolgimento è relativo a:

- supporto all'informazione al paziente/volontario sano
- sorveglianza al paziente
- somministrazione terapia
- attività diagnostica
- valutazione dei risultati
- altro

4. Breve elenco delle AZIONI richieste e loro entità/frequenza

(es: 3 prelievi/di, 1 radiografia/settimana, 5 centrifughe di provette/di, somministrazione di farmaci sperimentali, somministrazione farmaci, rilevazione parametri)

5. Il tipo di coinvolgimento riguarda tutta la componente assistenziale? SI NO

Se NO quante persone saranno coinvolte?

6. Le attività richieste sono svolte

- Totalmente in orario di servizio
- Totalmente fuori orario di servizio
- Parzialmente in orario di servizio indicare %
- Parzialmente fuori orario di servizio indicare %

7. Durata prevista del coinvolgimento.....

Preso visione dell'impegno richiesto alla componente assistenziale da parte dello Sperimentatore, si dichiara la compatibilità con le attività assistenziali di reparto.

Il/Il Coordinatore/i della/e struttura/e coinvolta/e

Sonia Pirelli

Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore della struttura

Il sottoscritto Sperimentatore Responsabile e il sottoscritto Direttore della struttura coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità,

dichiarano che

- La sperimentazione inizierà solamente dopo l'autorizzazione con determina del Direttore Generale e terminerà il 31/12/2022 (Eventuali modifiche al periodo della sperimentazione verranno immediatamente comunicate).
- Non sono previsti oneri a carico del paziente arruolato nello studio.
- L'esecuzione dello studio non prevede l'utilizzo o la trasmissione di **dati personali** dei pazienti in screening e arruolati per l'esecuzione dello studio (per "dati personali" si intendono i dati di riconoscimento del paziente es. nome, cognome, diagnosi, codice fiscale, ecc).
- Nessuno dei ricercatori coinvolti a vario titolo nella ricerca ha interessi diversi da quelli di tipo scientifico con lo sponsor della ricerca.
- visti i criteri per l'arruolamento dei pazienti previsti dal presente protocollo, essi non confliggono con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivati presso la struttura;
- il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente ed idoneo;
- la struttura presso cui si svolge la ricerca è appropriata;
- la conduzione della sperimentazione non ostacolerà la pratica assistenziale;
- lo studio verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti;
- ai soggetti che parteciperanno allo studio, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie, inclusi i potenziali rischi correlati alla sperimentazione;
- l'inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
- si assicurerà che ogni emendamento o qualsiasi altra modifica al protocollo che si dovesse verificare nel corso dello studio, rilevante per la conduzione dello stesso, verrà inoltrato al Comitato Etico da parte del Promotore;
- comunicherà ogni evento avverso serio al Promotore secondo normativa vigente o secondo quanto indicato nel protocollo di studio;
- ai fini del monitoraggio e degli adempimenti amministrativi, verrà comunicato al Comitato Etico l'inizio e la fine dello studio nonché inviato, **almeno annualmente**, il rapporto scritto sull'avanzamento dello studio e verranno forniti, se richiesto dal Comitato Etico, rapporti ad interim sullo stato di avanzamento dello studio;
- la documentazione inerente lo studio verrà conservata in conformità a quanto stabilito dalle Norme di Buona Pratica Clinica e alle normative vigenti (Decreto Legislativo n. 200 del 6/11/2007 art. 18 – 19 – 20):
 - o a conservare, sotto la diretta responsabilità e per un periodo di tempo di almeno 7 anni, copia dei documenti originali utilizzati per le registrazioni dei dati e trasmessi allo sponsor; a non fornire in nessun caso allo sponsor o a qualsiasi richiedente copia delle documentazioni cliniche;

- o a conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno 7 anni dal completamento della medesima (debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore). Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti deve essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati. Qualsiasi modifica dei dati deve essere rintracciabile.
- la ricezione del medicinale sperimentale utilizzato per lo studio avverrà attraverso la farmacia della struttura sanitaria e, successivamente, il medicinale stesso verrà conservato presso il centro sperimentale separatamente dagli altri farmaci;
- non sussistono vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e, non appena disponibile, verrà inviata copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
- la convenzione economica sarà stipulata tra ...IQVIA RDS Italy S.r.l ... eAORMN;
- lo studio verrà avviato soltanto dopo aver ricevuto:
 - l'autorizzazione, con determina, della Direzione Generale previo, obbligatorio, parere favorevole del Comitato Etico Regionale delle Marche

Data, 06/03/19

Firma dello Sperimentatore Responsabile



Firma del Direttore della struttura





ALLEGATO N° 2 ALLA DETERMINA N° 621.
DEL 23 LUG. 2019 COMPOSTO DI N° 2 pagine.

ID: 536143|24/06/2019
|DAMP

A: UOC Direzione Medica: Qualità, Accreditamento e Formazione

p.c. : Direzione Amministrativa di Presidio

Oggetto: Trasmissione scheda di valutazione studio CERP19017 prot. BGB-A317-305

SCHEDA DI VALUTAZIONE DELLO STUDIO CLINICO

n. registro STS locale CERM: CERP19017

Cod id OsSC EudraCT / RSO : 2018-000312-24

Titolo: Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (bgb-a317) più platino e fluoropirimidina rispetto a placebo più platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico

Protocollo BGB-A317-305

Seduta CERM di approvazione dello studio: 30.05.19 (n.reg. 2019 181)

Tipologia dello studio: multicentrico, interventistico, farmacologico, profit

Promotore: BEI GENE Ltd USA

CRO: IQVIA RDS Italy S.r.l.

Comitato etico Coordinatore: Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli.

PU favorevole del 18/12/2018

Sperimentatore principale presso AORMN: Dr. Vincenzo Catalano UOC Oncologia

Razionale: I pazienti con Ca gastrico o della giunzione GE localmente avanzato non resecabile o metastatico ricevono chemioterapia di 1^a linea con regimi contenenti platino e fluoropirimidina. Le risposte obiettive in 1^a linea sono del 30-50% con PFS tra i 5 - 7 mesi; la sopravvivenza mediana è intorno ai 12 mesi e solo il 10% dei pazienti è vivo a 5 anni.

La presenza di TILs (linfociti infiltranti il tumore) è un fattore prognostico favorevole anche nel tumore dello stomaco mentre l'elevato valore di PDL1 è un fattore prognostico negativo, in quanto riveste un ruolo immunoinibitorio. Mentre il ruolo predittivo in clinica del PDL1 è molto controverso, la stratificazione basata sulla presenza di linfociti t e espressione di PDL1 potrebbe rivestire un ruolo predittivo per definire la terapia ottimale in questi pazienti.

Per tale motivo sono in corso studi con immunoterapia (Pembrolizumab , Nivolumab , avelumab) sia in 1^a che in 2^a linea in combinazione alla chemioterapia

Il farmaco: Tislelizumab (BGB-A317) è un Ac monoclonale umanizzato anti PD1, in via di sperimentazione in molte neoplasie.

Il farmaco è stato sperimentato in fase 1 ed ha uno studio di fase 2 in combinazione a Oxaliplatino +Capecitabina in pazienti con Ca gastrico o della GEJ in fase avanzata inoperabile con un profilo di sicurezza favorevole coerente con le tossicità degli altri immunoterapici.

Lo studio sarà seguito da un IDM e verrà eseguita una valutazione ad interim di superiorità della OS .

Lo scopo e gli obiettivi dello studio: Valutare l'efficacia dell'aggiunta di Tislelizumab alla chemioterapia di 1^a linea con platino e fluoropirimidina, rispetto a platino fluoropirimidina e placebo, in pazienti con Ca gastrico o della GeJ localmente avanzato non operabile o metastatico.

Disegno dello studio studio prospettico randomizzato di fase 3 multicentrico in doppio cieco controllato con placebo volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab o placebo, associato a chemioterapia (Oxaliplatino + Capecitabina o Cisplano +5Fluorouracile) come prima linea in pazienti affetti da



AdenoCarcinoma gastrico o della giunzione gastro esofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico.

Durata dello studio e numero di soggetti: globalmente è previsto l'inserimento di 720 pazienti in 160 centri; in Italia previsti 49 pazienti, 12 centri per una durata complessiva dello studio di 46 mesi.

Pazienti: il Centro prevede di reclutare 4 pazienti.

CRITERI DI VALUTAZIONE

End point primario (Coprimary) : PFS e OS definito da un Comitato indipendente esterno in cieco in ITT e nella popolazione PDL1 positiva

End point secondari: RO, DOR valutate da un comitato esterno indipendente in cieco ; QoL, Sicurezza e tollerabilità

End point esploratori: DCR, Tempo alla risposta, Clinical Benefit valutate da un comitato esterno indipendente in cieco; valutazione da parte dello sperimentatore di PFS, OS, DOR, Clinical Benefit Controllo di malattia e tempo alla risposta. ; PFS dopo una linea terapeutica successiva (PFS 2) ; farmacocinetica di tislelizumab ; immunogenicità di tislelizumab , definizione di biomarkers prognostici, predittivi, non limitati a PDL1 ma anche a infezione da HBV, MSI, o dMMR, Stabilità o Instabilità cromosomica, TILS, TMB ecc

Aspetti statistici parere favorevole dell'esperto .

Aspetti Medico/legali parere favorevole dell'esperto; polizza assicurativa stipulata con LLOYDS, POLIZZA WIBCLT 18459 decorrente dal 26/09/2018 al 26/04/2020

Aspetti etici

L'interesse del paziente a partecipare allo studio: l'Immunoterapia è una nuova arma terapeutica ed esiste un razionale per valutarne l'efficacia in combinazione alla chemioterapia in 1^a linea , in pazienti per i quali la prognosi è particolarmente infausta.

L'informazione e la comunicazione: il modello di informazione per il CI è molto circostanziato e lunghissimo (48 pagine) prevedendo anche informativa e consenso per esami di laboratori facoltativi, biopsia facoltativa.

E' prevista informativa per il MMG.

Le procedure sperimentali: ben precisate

Il rapporto rischio benefico: apparentemente favorevole

ASPETTI AMMINISTRATIVI E COSTO DELLO STUDIO è previsto grant di 11.041 euro a paziente.

Verrà fornito un tablet per la compilazione dei questionari.

CONCLUSIONI

Tutta la documentazione esaminata è rispondente ai regolamenti e alla normativa vigente in materia.

Pesaro, 19 giugno 2019

La collaboratrice

Dr.ssa Tiziana Melica
Segreteria Tecnico Scientifica Locale AORMN
Comitato Etico Regionale delle Marche

Documento firmato da:
MELICA TIZIANA
19.06.2019 16:22:05 CEST



**MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE DELLA DECISIONE DEL
COMITATO ETICO DEL CENTRO COLLABORATORE RELATIVA AL PARERE
UNICO (ACCETTAZIONE O RIFIUTO O REVOCA DELL'ACCETTAZIONE)**

ALLEGATO N° 3 ALLA DETERMINA N° 421
 DEL 3 LUG. 2019 COMPOSTO DI N° 5 *pepp*

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Versione CTA valutata

1.7

A.1.1 Note

n.a.

A.1.2 Numero EudraCT

2018-000312-24

A.2 Titolo completo della sperimentazione

Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (BGB-A317) piA' platino e fluoropirimidina rispetto a placebo piA' platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico

A.3 Codice del protocollo

BGB-A317-305

A.3.1 Versione del protocollo

1.0

A.3.2 Data del protocollo

20 29/08/2018

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)

B.1 Denominazione del CE

COMITATO ETICO REGIONALE (C.E.R.) DELLE MARCHE CE150164

B.2 Nome del Presidente

PAOLO

B.2.1 Cognome del Presidente

PELAIA

B.3 Indirizzo del CE

VIA CONCA N. 71

B.4 Numero di telefono

0715963135

B.5 Numero di fax

0715963106

B.6 E-mail

comitato.etico@ospedaliriuniti.marche.it

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)			
C.1 Nome	Vincenzo		
C.2 Cognome	Catalano		
C.3 Centro clinico	A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD- OSPEDALE SAN SALVATORE - PESARO 11050101		
C.4 Indirizzo del centro clinico	Piazzale Cinelli 4		
C.5 Reparto	NA		
D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA			
D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta	21/05/2019		
D.2 Modulo di domanda (Appendice 5)	<input checked="" type="checkbox"/>		
D.3 Documentazione riportata nella lista di controllo del modulo di domanda	<input checked="" type="checkbox"/>		
E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO			
E.1 Riferimenti del parere			
E.1.1 Numero di registro	93/18		
E.1.2 Data della seduta	11/12/2018		
E.2 Accettazione del parere unico	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)			
E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
E.3 Rifiuto del parere unico	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)			
E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
E.5 Modifiche alla formulazione del consenso informato (ove applicabile)			<input type="checkbox"/>
E.5.1 specificare			
E.6 Sperimentazione da condurre presso	SI	<input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>
E.6.1 Stessa struttura	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
E.6.2 Altra struttura			
E.7 Numero di pazienti previsto nel centro	4		
F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL RILASCIO DEL PARERE UNICO			
F.1 Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole (testo libero)	Il Comitato Etico Regionale delle Marche (C.E.R.M.) ha valutato ed approvato la documentazione allegata alla lettera di intenti di IQVIA datata 5/12/18.		

G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (SI PUO' SELEZIONARE PIU' DI UN'OPZIONE)	
G.1 Protocollo	<input type="checkbox"/>
G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	<input type="checkbox"/>
G.3 Aspetti etici	<input type="checkbox"/>
G.4 Dati clinici	<input type="checkbox"/>
G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia	<input type="checkbox"/>
G.6 Polizza assicurativa	<input type="checkbox"/>
G.7 Fattibilita' locale	<input type="checkbox"/>
G.8 Altro	<input type="checkbox"/>
G.8.1 Specificare	<input type="checkbox"/>
H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (TESTO LIBERO)	
H.1 Descrizione delle motivazioni del CE Collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico (testo libero)	

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO**L1 Data della seduta**

30/05/2019

L2 Numero del registro dei pareri del CE

2019 181

L4 Componenti del CE presenti e qualifiche

Massimiliano Marinelli - Esperto in bioetica

Vincenzo Massetti - Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti

Michele Giua - Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti

Vincenzo Bardini - Medico di medicina generale territoriale

Rosa Rita Silva - Clinico

Michele Gentili - Farmacista del servizio sanitario regionale

Marcello Favio - Clinico

Andrea Marinozzi - Farmacista del servizio sanitario regionale

Marino Brunori - Clinico

Valentina Cola - Esperto in dispositivi medici

Paolo Signore - Medico di medicina generale territoriale

Costantino Gobbi - Pediatra

Giancarlo Conti - Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata

Laura Mazzanti - Esperto in nutrizione

Flavia Carle - Biostatistico

Giada Tortora - Esperto in genetica

Paolo Pelaia - Altra qualifica (non prevista dal D.M. 8 febbraio 2013)

Elisabetta Simonetti - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

Francesco Pellegrini - Clinico

Rodolfo Mattioli - Clinico

Vincenzo Lariccia - Altra qualifica (non prevista dal D.M. 8 febbraio 2013)

Marcello D Errico - Altra qualifica (non prevista dal D.M. 8 febbraio 2013)

Emma Espinosa - Clinico

Domenico Gabrielli - Clinico

L5 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio

non presenti

L6 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile)

non applicabile

L7 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile)Rodolfo Mattioli - Clinico; Giancarlo Conti - Ingegnere Clinico; Laura Mazzanti - Esperto in Nutrizione; ~~Giada Tortora - Esperto in genetica.~~

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO	
L.1.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere	
L.1.2 Verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. _____	
L.1.3 su n. _____	18 20
L.1.4 Nome	Paolo
L.1.5 Cognome	Pelaia
L.1.6 Data	04/06/2019
L.2.1 Firma	
L.2.2 Allega file	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

**COMITATO ETICO REGIONALE
DELLE MARCHE (C.E.R.M.)**
c/o Azienda Ospedaliera Universitaria
"G. Galli" di Ancona
Via Conca, 71 - 60126 Torrette - ANCONA

Imposta di bollo assolta in maniera virtuale ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 - Protocollo Istanza n. 0283360 del 24 Novembre 2017 - Protocollo Autorizzazione n. 294901 del 07 Dicembre 2017 Agenzia delle Entrate Provinciale II di Milano Ufficio Territoriale di Gorgonzola

Stamp duty paid using the virtual system pursuant to Art. 15 of Presidential Decree 642 of 1972 - Application Reference no. 0283360 of 24 November 2017 - Authorisation Reference no. 294901 of 07 December 2017 Agenzia delle Entrate Provinciale II di Milano, Ufficio Territoriale di Gorgonzola

ALLEGATO N° 6 ALLA DETERMINA N° 627
 DEL 23 LUG. 2019 COMPOSTO DI N° 65 fogli

CONVENZIONE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

La presente Convenzione per la Sperimentazione Clinica (la "Convenzione") è stipulata da e fra:

- A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN, di seguito l' "Azienda"), con sede legale in P.le Cinelli 4, 61121 Pesaro, P. IVA/Cod. Fisc. 02432930416, in persona del Dott. Antonio Draisci, nella sua qualità di Direttore Amministrativo, delegato (con nota prot. n. 42585 del 04.12.2015) dal Direttore Generale Dr.ssa Maria Capalbo, nata a Longobucco (CS) l'11 dicembre 1968, che agisce in nome e per conto dell'Azienda, (di seguito l'"Istituto"
- BeiGene, Ltd., una società esente delle Isole Cayman a responsabilità limitata, con sede in Mourant Ozannes Corporate Services (Cayman) Limited, 94 Solaris Avenue, Camana Bay, PO Box 1348, Grand Cayman KY1-1108, Isole Cayman ("BeiGene" o "Sponsor"), e
- IQVIA RDS Italy Srl. (società soggetta, ai sensi dell'art. 2497 del c.c., alla direzione e al coordinamento di IQVIA Limited, con sede nel Regno Unito), con sede legale e operativa in Milano, Via Fabio Filzi 29, Registro delle Imprese di Milano, n. di iscrizione e Partita I.V.A. 11351910150, (di seguito "IQVIA" o "CRO"), rappresentata dal Dott. Fabrizio Forini, nella sua qualità di CRO (Clinical Research Organization) in forza dell'incarico ricevuto da BeiGene, Ltd.

Ciascuna la "Parte" e collettivamente le "Parti":

Numero del Protocollo:	BGB-A317-305
Titolo del Protocollo:	Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab (BGB-A317) più platino e fluoropirimidina

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

The Clinical Trial Agreement ("Agreement") is made by and between:

- A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord (AORMN, di seguito l' "Azienda"), having a place of business at P.le Cinelli 4, 61121 Pesaro, P. IVA/Cod. Fisc. 02432930416, represented by Dott. Antonio Draisci, as Administrative Director, delegated (with note prot. n. 42585 del 04.12.2015) by the General Director Dr.ssa Maria Capalbo, born in Longobucco (CS) on 11 December 1968, che agisce in nome e per conto dell'Azienda, (hereinafter the "Institution"), and
- BeiGene, Ltd., a Cayman Islands exempted company incorporated with limited liability with registered office at c/o Mourant Ozannes Corporate Services (Cayman) Limited, 94 Solaris Avenue, Camana Bay, PO Box 1348, Grand Cayman KY1-1108, Cayman Islands ("BeiGene" or "Sponsor"), and
- IQVIA RDS Italy Srl (a company, pursuant to art. 2497 of c.c. directed and coordinated by IQVIA Limited, a company of the United Kingdom), having a place of legal and business at Via Fabio Filzi 29, Milano, Company Registrar of Milan, registration number and VAT code 11351910150 (hereinafter "IQVIA" or "CRO"), represented by Dr. Fabrizio Forini, in his capacity of CRO (Clinical Research Organization) under the assignment received from BeiGene, Ltd. ,

Each a "Party" and together the "Parties":

Protocol Number:	BGB-A317-305
Protocol Title:	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) plus Platinum and Fluoropyrimidine Versus Placebo plus Platinum and Fluoropyrimidine as

	rispetto a placebo più platino e fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico		First-Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma
Data del Protocollo:	20 agosto 2018	Protocol Date:	20 August 2018
Sponsor:	BeiGene, Ltd.	Sponsor:	BeiGene, Ltd.
Paese nel quale il Centro conduce lo Studio	Italia	Country where Site is Conducting Study	Italy
EudraCT#:	2018-000312-24	EudraCT #	2018-000312-24
CE/CEI	Dr.ssa Casaretti Rossana, Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Via Mariano Semmola, 80131 Napoli	IRB/EC	Dr.ssa Casaretti Rossana, Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Via Mariano Semmola, 80131 Napoli

Alla presente Convenzione si applicano le definizioni seguenti:

Scheda di Raccolta Dati o CRF: scheda di raccolta dati (cartacea o elettronica) utilizzata dal Centro (definito in seguito) per registrare tutte le informazioni richieste dal Protocollo che dovranno essere riportate allo Sponsor su ciascun Soggetto dello Studio (definito in seguito).

Norme di Buona Pratica Clinica o GCP: le Linee guida armonizzate emesse nel corso del Consiglio Internazionale di Armonizzazione dei Requisiti Tecnici per i Farmaci a Uso Umano (ICH), le Linee guida per la buona pratica clinica e successive modifiche, e i principi stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki, e successivi aggiornamenti.

Cartelle Cliniche: le cartelle cliniche dei Soggetti dello Studio conservate dall'Istituto per conto dello Sperimentatore, inclusi, senza limitazione, informazioni sui trattamenti, dati radiografici, referti di biopsie, immagini ultrasonografiche e altre immagini diagnostiche.

Sperimentazione clinica multicentrica: l'esecuzione del Protocollo in tutti i centri partecipanti.

The following additional definitions shall apply to this Agreement:

Case Report Form or CRF: case report form (paper or electronic) to be used by Site (defined below) to record all of the Protocol-required information to be reported to Sponsor on each Study Subject (defined below).

Good Clinical Practices or GCPs: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice as amended from time to time and the principles set out in the Declaration of Helsinki as revised from time to time.

Medical Records: the Study Subjects' primary medical records kept by the Institution on behalf of the Investigator, including, without limitation, treatment entries, x-rays, biopsy reports, ultrasound photographs and other diagnostic images.

Multi-Center Clinical Trial: the performance of the Protocol at all participating sites.

Protocollo: il protocollo clinico sopra citato e suoi successivi emendamenti apportati dallo Sponsor (definito in seguito).

Studio: l'esecuzione della Sperimentazione clinica multicentrica da svolgere presso l'Istituto come previsto dalla presente Convenzione e dal Protocollo.

Dati dello Studio: tutti i documenti, le relazioni e gli altri dati che non siano le Cartelle Cliniche, raccolti o creati o preparati in conformità a quanto previsto dallo Studio, inclusi, senza limitazioni, le relazioni (per es. CRF, riepiloghi dati, relazioni intermedie e relazione conclusiva) da consegnare allo Sponsor conformemente a quanto previsto dal Protocollo e tutti i documenti riguardanti scorte e smaltimenti del Prodotto in Sperimentazione.

Gruppo di ricerca: il personale medico, tecnico, di laboratorio, amministrativo, inclusi i co-sperimentatori e i co-fornitori autorizzati ai sensi dell'Art. 16.4, coinvolti nella conduzione dello Studio sotto la direzione dello Sperimentatore.

Soggetto dello Studio: una persona fisica che partecipa allo Studio, come ricevente del Prodotto in sperimentazione (definito in seguito) o come soggetto di controllo.

Pubblico Ufficiale: qualunque funzionario o dipendente di un governo o di un ministero, dipartimento, agenzia o organismo pubblico; qualunque persona che agisca nella sua capacità ufficiale per conto di un governo o di un ministero, dipartimento, agenzia o organismo pubblico; qualsiasi funzionario o dipendente di una società o impresa pubblica o a partecipazione pubblica; qualsiasi funzionario o dipendente di un'organizzazione internazionale pubblica come la Banca Mondiale o le Nazioni Unite; qualsiasi funzionario o dipendente di un partito politico o qualsiasi persona che svolga una funzione pubblica per conto di un partito politico; e/o qualsiasi candidato a una carica politica; qualsiasi medico, farmacista o altro professionista sanitario che lavora per o in un ospedale, farmacia o altra struttura sanitaria pubblica o gestita da un'agenzia pubblica, ministero o dipartimento.

Prodotto in sperimentazione: il composto/dispositivo medico identificato nel Protocollo, da testare durante lo Studio.

Oggetto(i) di Valore: da interpretarsi in senso lato, può includere, ma non limitatamente a questi, somme di denaro o pagamenti o equivalenti, quali

Protocol: the clinical protocol referenced above as it may be amended from time to time by the Sponsor (defined below).

Study: the conduct of the Multi-Center Clinical Trial that is to be performed at Institution in accordance with this Agreement and the Protocol.

Study Data: all records, reports and other data, other than Medical Records, collected or created pursuant to or prepared in connection with the Study including, without limitation, reports (e.g., CRFs, data summaries, interim reports and the final report) required to be delivered to Sponsor pursuant to the Protocol and all records regarding inventories and dispositions of all Investigational Product.

Study Staff: the medical, technical, laboratory, clerical and other personnel, including sub-investigators and permitted subcontractors pursuant to Section 16.4 involved in conducting the Study under the direction of the Investigator.

Study Subject: an individual who participates in the Study, either as a recipient of the Investigational Product (defined below) or as a control.

Government Official: any officer or employee of a government or of any ministry, department, agency, or instrumentality of a government; any person acting in an official capacity on behalf of a government or of any ministry, department, agency, or instrumentality of a government; any officer or employee of a company or of a business owned in whole or part by a government; any officer or employee of a public international organization such as the World Bank or the United Nations; any officer or employee of a political party or any person acting in an official capacity on behalf of a political party; and/or any candidate for political office; any doctor, pharmacist, or other healthcare professional who works for or in any hospital, pharmacy or other healthcare facility owned or operated by a government agency, ministry or department.

Investigational Product: the compound/medical device identified in the Protocol that is being tested in the Study.

Item(s) of Value: should be interpreted broadly and may include, but is not limited to, money or payments or equivalents, such as gift certificates; gifts or free

buoni acquisti; regali od omaggi; spese per pranzi, intrattenimento o ospitalità; viaggi o rimborsi spese; fornitura di servizi; acquisto di beni immobili o servizi a prezzi inflazionati; assunzione o condono di situazioni debitorie; benefici intangibili, quali miglioramento dello status sociale o economico (p. es. attraverso donazioni a istituzioni benefiche sostenute dal pubblico ufficiale); e/o benefici a terzi legati da vincoli di parentela con i pubblici ufficiali (p. es., familiari stretti).

PREMESSO

- Che IQVIA è società leader fornitrice di servizi professionali e prodotti analitici per la ricerca clinica oltre ad una vasta gamma di servizi, informazioni e soluzioni di partnership per le industrie farmaceutiche, biotecnologiche e del settore sanitario in genere
- Che BeiGene, Ltd. è lo Sponsor della Sperimentazione clinica multicentrica. La Sperimentazione clinica multicentrica è condotta dallo Sponsor in relazione allo sviluppo commerciale del Prodotto in Sperimentazione. BeiGene dichiara e garantisce di avere facoltà di richiedere allo Sponsor di aderire agli obblighi dello Sponsor previsti dalla presente Convenzione.
- Che lo Sponsor ha nominato l'Unità Dipartimentale U.O. di Oncologia Addominale Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" come Centro Coordinatore (di seguito "Centro Coordinatore"), e come Sperimentatore Coordinatore la Dr.ssa Rossana Casaretti (di seguito "Sperimentatore Coordinatore");
- Che lo Studio verrà condotto presso l'Unità Operativa Complessa di Oncologia (di seguito definita "Unità Operativa ") sotto la direzione e la vigilanza del Dr. Vincenzo Catalano (di seguito definito "Sperimentatore");
- Che l'Istituto e lo Sperimentatore incaricato dall'Istituto, con esperienza nella conduzione di sperimentazioni cliniche sugli esseri umani (di seguito congiuntamente il "Centro"), accettano di condurre lo Studio e BeiGene richiede al Centro di condurre lo Studio;
- Che lo Studio è stato approvato dal Comitato Etico competente con verbale del [30 maggio 2019];
- Che IQVIA BeiGene ha chiesto a IQVIA di fornire a BeiGene servizi organizzativi nel campo della ricerca clinica in forza di un

goods; meals, entertainment, or hospitality; travel or payment of expenses; provision of services; purchase of property or services at inflated prices; assumption or forgiveness of indebtedness; intangible benefits, such as enhanced social or business standing (e.g., making donations to government official's favored charity); and/or benefits to third persons related to government officials (e.g., close family members).

WHEREAS

- IQVIA is a leading company in providing services and analytical products in clinical research and provides a broad range of professional services, information and partnering solutions to the pharmaceutical, biotechnology and healthcare industries
- BeiGene, Ltd. is the sponsor of the Multi-Center Clinical Trial. The Multi-Center Clinical Trial is being conducted by Sponsor in connection with the commercial development of the Investigational Product. BeiGene represents and warrants that it has the authority to cause, and will cause, Sponsor to comply with the obligations of Sponsor under this Agreement.
- Sponsor has designated the department of U.O. di Oncologia Addominale Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" as the Coordinating Site (hereinafter "Coordinating Site"), and Dr.ssa Rossana Casaretti, as the Co-ordinating Investigator (hereinafter "Co-ordinating Investigator").
- The Study will be carried out in the in the premises of Department of U.O. Oncologia (hereinafter "the Department") under direction and vigilance of Dr. Vincenzo Catalano (hereinafter "Investigator");
- the Institution and Investigator, who is employed by Institution and experienced in the conduct of clinical studies in humans, (hereinafter jointly the "Site") are willing to conduct the Study and BeiGene requests the Site to undertake such Study.
- The Study has obtained the approval by relevant Ethics Committee with letter of [30th May 2019];
- BeiGene has engaged IQVIA to provide clinical research organisation services to BeiGene under a separate contract between

<p>contratto separato in essere tra la CRO e lo BeiGene. I servizi forniti IQVIA dalla CRO includono il monitoraggio dello Studio e la stipula delle convenzioni economiche con i centri di ricerca clinica; come definito in dettaglio nella Lettera di Incarico rilasciata in data 29 maggio 2018 (Allegato B);</p> <ul style="list-style-type: none"> Che DrugDev, un affiliato di IQVIA, gestirà i pagamenti al beneficiario (come definito di seguito) in questo studio; <p>TANTO PREMESSO, le Parti convengono e stipulano quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> CONDUZIONE DELLO STUDIO <ol style="list-style-type: none"> <u>Rispetto delle Leggi, dei Regolamenti e delle Norme di Buona Pratica Clinica</u> <p>Il Centro condurrà lo Studio in modo competente e in conformità (a) al Protocollo; (b) alla presente Convenzione; e (c) qualsiasi legge, norma regolamento, ordinanza e linea guida pertinente alla conduzione dello studio inclusi, a titolo non esaustivo, (i) le Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e in particolare il Decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, nella Legge 8 novembre 2012, n. 189, (ii) le leggi applicabili in materia di anti-corruzione e anti-concussione, sia a livello internazionale sia a livello nazionale e, in particolare, le disposizioni contenute negli articoli 318 e successivi del Codice penale italiano, nella Convenzione delle Nazioni Unite contro la corruzione, resa esecutiva in Italia con legge del 03-08-2009 n° 116 e legge 6-11-2012 n° 190, la legge statunitense Foreign Corrupt Practices Act del 1977 (FCPA) e la legge Bribery Act del Regno Unito del 2010 (Bribery Act del Regno Unito); (iii) le direttive applicabili dell'Unione Europea, incluse quelle relative alla conduzione di sperimentazioni cliniche sugli esseri umani e alla protezione dei dati personali (Regolamento generale sulla protezione dei dati 679/2016 del 27 aprile 2016 ["GDPR"]); (iv) le Linee guide tripartite armonizzate della buona pratica clinica del Consiglio Internazionale di Armonizzazione ("ICH-GCP"), incluse, a titolo non esaustivo, GCP (ICH-E6), gestione dei dati sulla sicurezza clinica (ICH-E2A) e considerazioni generali per le Sperimentazioni cliniche (ICH-E8); (v) gli standard di cura generalmente accettati per la professione medica, e successive modifiche o legge, regolamento o circolare sostitutivi, di seguito collettivamente definiti "Legge applicabile").</p> <p>IQVIA dichiara altresì di possedere i requisiti necessari per operare quale organizzazione di ricerca</p>	<p>CRO and BeiGene. CRO's services include monitoring of the Study and contracting with clinical research sites; as detailed in the Delegation Letter dated 29th May 2018 (Attachment B)</p> <ul style="list-style-type: none"> WHEREAS, DrugDev, an IQVIA affiliate, will administer payments to the Payee (as defined below) on this Study; <p>NOW THEREFORE, the following is agreed:</p> <ul style="list-style-type: none"> CONDUCT OF THE STUDY <ul style="list-style-type: none"> <u>Compliance with Laws, Regulations, and Good Clinical Practices</u> <p>Site will carry out the Study in a competent manner and in accordance with (a) the Protocol; (b) this Agreement; and (c) all applicable provisions of any and all laws, rules, regulations, orders and guidances relevant to the conduct of the Study including including, but without limitation, (i) GCPs and in particular Italian D.Lgs 24 June 2003 n.211, in Law 8 November n. 2012 n.189, (ii) applicable anti-corruption and anti-bribery laws, both at national and international levels and in particular with provision contained in articles 318 and followings of the Italian Criminal Code, in UN Convention against corruption practices, ratified by Italy with the law 03-08-2009 n° 116 and in law 6-11-2012 n°190, the Foreign Corrupt Practices Act 1977 of the United States of America (FCPA) and the Bribery Act 2010 of the United Kingdom (UK Bribery Act); (iii) the applicable directives of the European Union, including those related to the conduct of human clinical trials and the protection of personal data (General Data Protection Regulation 2016/679 of 27 April 2016 ("GDPR")); (iv) the International Conference on Harmonisation Harmonised Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice ("ICH-GCP"), including, without limitation, GCP (ICH-E6), clinical safety data management (ICH-E2A) and general considerations for clinical trials (ICH-E8); (v) generally accepted treatment standards of the medical profession and subsequent amendments thereto or law, regulation or circular in replacement thereof collectively hereinafter referred to as "Applicable Law").</p> <p>Moreover IQVIA declares that it meets all requirements set out for contract research organization</p>
--	---

a contratto, accludendo come Allegato C alla presente Convenzione un certificato di propria iscrizione alla Camera di Commercio di Milano.

L'Istituto si impegna a fornire dettagliate informazioni circa eventuali rischi specifici a cui sarà esposto il personale di IQVIA o dello Sponsor preposto a operare all'interno dell'Unità Dipartimentale o dell'Istituto, e dichiara di adottare tutte le misure di prevenzione e di emergenza adeguate al fine di evitare rischi specifici.

Le Parti devono eseguire tutte le attività previste dal presente accordo in conformità a tutte le leggi e regolamenti vigenti che vietano la corruzione, sia a livello nazionale sia internazionale ed, in particolare, alle disposizioni contenute nell'articolo 318 e seguenti del Codice Penale, nella Convenzione delle Nazioni Unite contro le pratiche di corruzione, ratificata dall'Italia con la legge n. 116 del 03-08-2009 e legge n. 190 del 6-11-2012 e successive modifiche o legge, regolamento o circolare sostitutivi.

Il Centro dà atto di essere a conoscenza che IQVIA ha adottato un modello organizzativo ai sensi del Decreto legislativo 231/01 per garantire il rispetto della legge e del proprio Codice Etico (pubblicato sul sito

<http://www.IQVIA.com/locations/europe/italy/clinical/>) di cui il centro stesso ha preso visione. Nel caso in cui, nello svolgimento delle proprie attività a favore di IQVIA o dello Sponsor il Centro dovesse tenere una condotta contraria al modello organizzativo o al Codice Etico di cui sopra, IQVIA e lo Sponsor potranno dichiarare la presente Convenzione risolta con effetto immediato, impregiudicato ogni ulteriore diritto.

1.2. Modulo per il Consenso Informato

Lo sperimentatore si impegna a utilizzare un modulo per il consenso informato approvato dallo Sponsor e in conformità ai regolamenti applicabili e ai requisiti del Comitato Etico responsabile della valutazione dello Studio ("CE"). Il Centro si impegna a ottenere il consenso informato scritto di ciascun Soggetto dello Studio.

1.3. Cartelle Cliniche e Dati dello Studio

1.3.1. Raccolta, Conservazione e Distruzione

Il Centro garantisce la tempestiva, completa e accurata raccolta, registrazione e classificazione delle Cartelle Cliniche e dei Dati dello Studio.

Il Centro si impegna:

to be able to operate and Certification of Incorporation issued by the relevant Chamber of Commerce is provided as an Attachment C to this Clinical Trial Agreement.

Institution undertakes to provide detailed information about any specific risks to which IQVIA's or Sponsor's personnel may be exposed to when in the premises of the Department or Institution and agrees to have appropriate prevention and emergency measures adopted in order to avoid any specific risks.

The Parties shall perform all activities under this agreement in compliance with all applicable laws and regulation prohibiting corruption, both at national and international levels and in particular with provision contained in articles 318 and followings of the Italian Criminal Code, in UN Convention against corruption practices, ratified by Italy with the law 03-08-2009 n° 116 and in law 6-11-2012 n°190, and in subsequent amendments thereto or law, regulation or circular in replacement thereof

Site acknowledges that IQVIA has adopted an organizational model pursuant to Italian Legislative Decree 231/01 to grant compliance with the legislation and its Code of Ethics (published on the site <http://www.IQVIA.com/locations/europe/italy/clinical/>) of which site took the same view. If in carrying out its activities in favor of IQVIA or Sponsor the site was to engage its conduct in contradiction with the organizational model or the Code of Ethics referred to above, IQVIA and Sponsor may declare this contract terminated with immediate effect, without prejudice to any other right.

1.2. Informed Consent Form

The Principal Investigator agrees to use an informed consent form that has been approved by Sponsor and is in accordance with applicable regulations and the requirements of the Ethics Committee that is responsible for evaluating the Study ("EC"). Site shall obtain the prior written informed consent of each Study Subject.

1.3 Medical Records and Study Data

1.3.1 Collection, Storage and Destruction

Site shall ensure the prompt, complete, and accurate collection, recording and classification of the Medical Records and Study Data.

Site shall

<p>(i) a conservare e archiviare le Cartelle Cliniche e i Dati dello Studio in modo sicuro con restrizioni di accesso fisiche ed elettroniche, secondo il caso, e controlli ambientali appropriati al tipo di dati applicabili e in conformità alle Leggi applicabili, e alle normative di settore vigenti;</p> <p>(ii) a proteggere le Cartelle Cliniche e i Dati dello Studio dall'impiego, l'accesso, la duplicazione e la divulgazione non autorizzati. Il Centro dovrà impedire l'accesso non autorizzato ai Dati dello Studio mantenendo la sicurezza fisica del sistema elettronico e assicurando che il Gruppo di Ricerca mantenga la riservatezza delle rispettive password. Lo Sperimentatore si impegna a raccogliere tutti i Dati dello Studio nelle Cartelle Cliniche prima dell'inserimento nelle CRF. Il Centro dovrà garantire la tempestiva trasmissione delle CRF. Su richiesta dello Sponsor o della CRO, il Centro invierà i Dati dello Studio utilizzando il sistema elettronico fornito dallo Sponsor, dalla CRO o da un loro rappresentante incaricato e conformemente alle istruzioni dello Sponsor per l'inserimento dei dati elettronici; e</p> <p>(iii) a prendere le misure necessarie per impedire l'accidentale o prematura distruzione o danneggiamento di questi documenti, per tutto il tempo previsto dalle Leggi applicabili e comunque per almeno 25 anni. Né l'Istituto né lo Sperimentatore potranno distruggere o consentire la distruzione delle Cartelle Cliniche o dei Dati dello Studio senza previa comunicazione scritta allo Sponsor, e l'Istituto continuerà a tenere in archivio le Cartelle Cliniche e i Dati dello Studio, a spese ragionevoli di BeiGene quantificate in 124,00€/anno, per il periodo indicato dallo Sponsor stesso per iscritto una volta scaduti i termini di conservazione previsti dalla Legge applicabile.</p> <p>Qualora lo Sperimentatore lasci l'Istituto, la responsabilità della conservazione delle Cartelle Cliniche e dei Dati dello Studio sarà determinata in conformità ai regolamenti applicabili ma l'Istituto non sarà in ogni caso sollevato dai propri obblighi previsti dalla presente Convenzione in ordine alla</p>	<p>(i) maintain and store Medical Records and Study Data in a secure manner with physical and electronic access restrictions, as applicable and environmental controls appropriate to the applicable data type and in accordance with Applicable Laws, and industry standards;</p> <p>(ii) protect the Medical Records and Study Data from unauthorized use, access, duplication, and disclosure. Site shall prevent unauthorized access to the Study Data by maintaining physical security of the electronic system and ensuring that Study Staff maintain the confidentiality of their passwords. Investigator agrees to collect all Study Data in Medical Records prior to entering it into the CRF. Site shall ensure the prompt submission of CRFs. If directed by Sponsor or CRO, Site will submit Study Data using the electronic system provided by Sponsor or CRO or their designated representative and in accordance with Sponsor's instructions for electronic data entry; and</p> <p>(iii) take measures to prevent accidental or premature destruction or damage of these documents, for as long as required by Applicable Laws, but in no event less than 25 years. Neither Institution nor Investigator shall destroy or permit the destruction of any Medical Records or Study Data without prior written notification to the Sponsor, and the Institution shall continue to store Medical Records and Study Data, at the BeiGene's reasonable expense for an amount of 124,00€/year, for any period that the Sponsor may request in writing after retention is no longer required by any Applicable Law.</p> <p>If the Investigator leaves the Institution, then responsibility for maintaining Medical Records and Study Data shall be determined in accordance with applicable regulations but Institution will not in any case be relieved of its obligations under this Agreement for maintaining the Medical Records and Study Data.</p>
--	---

conservazione delle Cartelle Cliniche e dei Dati dello Studio.

1.3.2. Possesso

L'Istituto manterrà la proprietà delle Cartelle Cliniche. BeiGene manterrà la proprietà di tutti i Dati dello Studio. L'Istituto e lo Sperimentatore cedono con il presente atto a BeiGene tutti i rispettivi diritti, titoli e interessi, ivi compresi i diritti sulla proprietà intellettuale relativi ai Dati dello Studio.

1.3.3. Accesso, Uso, Monitoraggio, Verifica e Ispezione.

Il Centro dovrà fornire gli originali o le copie (secondo il caso) di tutti i Dati dello Studio alla CRO e allo Sponsor a beneficio di quest'ultimo. Durante il periodo contrattuale previsto dalla presente Convenzione e dopo la sua conclusione, il Centro consentirà allo Sponsor e alla CRO, nonché ai rappresentanti e incaricati degli stessi, il ragionevole accesso alle strutture del Centro, alle Cartelle Cliniche e ai Dati dello Studio al fine di permettere allo Sponsor, alla CRO e ai rappresentanti e incaricati degli stessi di monitorare e/o verificare lo Studio.

Durante il periodo contrattuale previsto dalla presente Convenzione e dopo la sua conclusione, il Centro consentirà alle autorità di vigilanza un accesso ragionevole alle rispettive strutture così come alle Cartelle Cliniche e ai Dati dello Studio.

Il Centro si impegna a collaborare con i rappresentanti della CRO e dello Sponsor, e il Centro garantisce altresì che i dipendenti, agenti e rappresentanti del Centro non metteranno in difficoltà o in altro modo creeranno un ambiente di lavoro ostile a tali rappresentanti.

Il Centro informerà immediatamente la CRO o lo Sponsor, e produrrà copia alla CRO o allo Sponsor, di qualsiasi indagine, corrispondenza o comunicazione, inviata o ricevuta da qualunque autorità governativa o di vigilanza in relazione allo Studio, ivi comprese, ma non limitatamente a queste, le richieste di ispezione delle strutture del Centro, e il Centro permetterà alla CRO e allo Sponsor di presenziare alle ispezioni. Il Centro si impegna ad adottare ogni ragionevole misura per separare, e non rivelare, tutte le Informazioni Riservate la

1.3.2. Ownership

Institution shall retain ownership of Medical Records. BeiGene shall own all Study Data. The Institution and the Investigator hereby assign to BeiGene all of their rights, title and interest, including intellectual property rights, to all Study Data.

1.3.3. Access, Use, Monitoring, Audit and Inspection

Site shall provide original or copies (as the case may be) of all Study Data to CRO and Sponsor for Sponsor's use. During and after the term of this Agreement, Site shall afford Sponsor and CRO and their representatives and designees reasonable access to Site's facilities and to Medical Records and Study Data so as to permit Sponsor and CRO and their representatives and designees to monitor and/or audit the Study.

During and after the term of this Agreement, Site shall afford regulatory authorities reasonable access to Site's facilities and to Medical Records and Study Data.

The Site agrees to cooperate with the representatives of CRO and Sponsor, and the Site agrees to ensure that the employees, agents and representatives of the Site do not harass, or otherwise create a hostile working environment for such representatives.

The Site shall immediately notify CRO or Sponsor of, and provide CRO or Sponsor copies of, any inquiries, correspondence or communications to or from any governmental or regulatory authority relating to the Study, including, but not limited to, requests for inspection of the Site's facilities, and the Site shall permit CRO and Sponsor to attend any such inspections. The Site will make reasonable efforts to separate, and not disclose, all Confidential Information that is not required to be disclosed during such inspections.

cui divulgazione non è richiesta in corso di ispezione.

1.3.4. Licenza

Con la presente Convenzione, BeiGene cede all'Istituto una licenza perpetua, non esclusiva e non trasferibile, interamente pagata, senza diritto di concessione in sublicenza, di utilizzare i Dati dello Studio (i) nel rispetto degli obblighi sanciti all'Art. 3 "Riservatezza", allo scopo di svolgere ricerca interna e per fini didattici, e (ii) per la preparazione di pubblicazioni conformemente all'Art. 5 "Diritti di Pubblicazione".

1.3.5. Sopravvivenza

Il presente punto 1.3 "Cartelle Cliniche e Dati dello Studio" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

1.4. Obblighi dello Sperimentatore

Il Centro deve garantire che lo Sperimentatore agisca conformemente a tutti gli obblighi, ai doveri e alle responsabilità dello Sperimentatore ai sensi della presente Convenzione e ogni riferimento allo "Sperimentatore" sottintende l'espressione "il Centro garantisce che lo Sperimentatore".

Lo Sperimentatore è responsabile della conduzione dello Studio presso l'Istituto e della supervisione di qualsiasi persona o parte a cui lo Sperimentatore abbia delegato doveri e funzioni relativi allo Studio. In particolare, ma non limitatamente a questo, lo Sperimentatore ha l'obbligo di supervisionare le preparazioni di avviamento, rivedere e interpretare le informazioni contenute nel Dossier dello Sperimentatore, per garantire che il Gruppo di ricerca abbia compreso il Protocollo e aderisca alle sue disposizioni e che siano soddisfatti tutti i requisiti del consenso informato, che siano state ottenute tutte le revisioni e approvazioni richieste dalle autorità di vigilanza e dal CE competenti e di rivedere tutte le CRF e le segnalazioni di eventi avversi per garantire che siano completate in modo puntuale, accurato e completo. Lo Sperimentatore fornirà assistenza a IQVIA e/o allo Sponsor per la preparazione e l'invio di tutte le richieste e dichiarazioni presso le autorità e organi

1.3.4 License

BeiGene hereby grants to Institution a perpetual, non-exclusive, non-transferable, paid-up license, without right to sublicense, to use Study Data (i) subject to the obligations set forth in Section 3 "Confidentiality", for internal, non-commercial research and educational purposes, and (ii) for preparation of publications in accordance with Section 5 "Publication Rights".

1.3.5. Survival

This section 1.3 "Medical Records and Study Data" shall survive termination or expiration of this Agreement.

1.4 Duties of Investigator

Site shall ensure that Investigator complies with all Investigator obligations, duties and responsibilities under this Agreement and all references to "Investigator" shall be read as "Site shall ensure Investigator".

Investigator is responsible for the conduct of the Study at Institution and for supervising any individual or party to whom the Investigator delegates Study-related duties and functions. In particular, but without limitation, it is the Investigator's duty to supervise Study start-up preparations, review and understand the information in the Investigator's Brochure, to ensure that the Study Staff is familiar with and follow the Protocol, to ensure that all informed consent requirements are met, to ensure that all required reviews and approvals by the applicable regulatory authority and the EC are obtained, and to review all CRFs and adverse event reports to ensure they are completed in a timely, accurate, and complete manner. Investigator shall duly support IQVIA and/or Sponsor with the preparation and filing of all applications and submissions with applicable regulatory authorities and bodies, necessary to conduct the Study, namely with all filings required for Sponsor to obtain a clinical trial authorization from the competent federal drug and medical devices agency and an approval from the competent ECs or IECs. Investigator shall ensure the Study is conducted only at the facilities of Institution indicated on the FDA Form 1572. At the request

competenti, necessarie alla conduzione dello Studio, ovvero tutte le richieste necessarie affinché lo Sponsor possa ottenere una autorizzazione per sperimentazione clinica dall'agenzia federale per i farmaci e i dispositivi medici competente e l'approvazione da parte del CE o CEI competente. Lo Sperimentatore deve garantire che lo Studio sia svolto esclusivamente nelle strutture dell'Istituto indicate nel Modulo 1572 della FDA. Su richiesta dello Sponsor o della CRO, lo Sperimentatore correggerà tempestivamente qualsiasi errore e/o omissione nelle CRF e metterà a disposizione dello Sponsor e/o della CRO le CRF corrette e la documentazione di supporto per la successiva verifica. Lo Sperimentatore garantirà che tutte le immagini delle risonanze magnetiche siano consegnate allo Sponsor o suo incaricato entro cinque (5) giorni dalla creazione o ricezione delle immagini.

Qualora lo Sperimentatore o l'Istituto si servano di servizi offerti da soggetti terzi o terze parti per l'esecuzione di doveri e funzioni connessi allo Studio, l'Istituto e lo Sperimentatore garantiranno che tale soggetto o parte sia qualificato/a per l'esecuzione di tali doveri e funzioni connessi allo Studio e implementeranno le procedure volte a garantire l'integrità di tali doveri e funzioni connessi allo Studio ed eventuali dati generati, essendo considerati responsabili per gli atti e le omissioni di tale soggetto o parte incaricata.

Lo Sperimentatore informerà tempestivamente lo Sponsor e IQVIA in caso di cambiamenti nel Gruppo di ricerca connessi allo Sperimentatore, ai co-sperimentatori e/o alla quantità o qualifica del Gruppo di ricerca e fornirà informazioni sufficienti per permettere allo Sponsor e a IQVIA di valutare i relativi cambiamenti e di sottoporre tali cambiamenti al CE/CEI, ove previsto. In caso di cambiamenti relativi ai documenti aggiornati dello Sperimentatore o dei co-sperimentatori necessari allo Sponsor o a IQVIA (ad es., CV/Documenti di divulgazione finanziaria/certificazione ICH-GCP), lo Sperimentatore fornirà tempestivamente tali documenti allo Sponsor e/o IQVIA. I relativi cambiamenti non saranno effettivi fino all'approvazione da parte del CE/CEI, ove necessaria.

of Sponsor or CRO, Investigator shall promptly correct any errors and/or omissions to the CRFs and shall make available to Sponsor and/or CRO the corrected CRFs and supporting records for further verification. Investigator shall ensure that all MRI images are delivered to Sponsor or its designate within five (5) business days of the images' creation or receipt.

If the Investigator and Institution retain the services of any individual or party to perform Study-related duties and functions, the Institution and Investigator shall ensure this individual or party is qualified to perform those Study-related duties and functions and shall implement procedures to ensure the integrity of the Study-related duties and functions performed and any data generated, and shall be liable for the acts and omissions of such individual or party.

The Investigator shall promptly inform Sponsor and IQVIA of all changes to the Study Staff that relate to Investigator, subinvestigators and/or to the quantity or qualification of the Study Staff and will provide information that sufficiently enables the Sponsor and IQVIA to evaluate the relevant changes and to submit such changes to the EC/IEC, if required. In case of changes related to the Investigator or subinvestigators updated documents required by Sponsor or IQVIA (e.g. CV/Financial Disclosure/ICH-GCP Certificate documents), Investigator will promptly provide them to Sponsor and/or IQVIA. The relevant changes shall not be executed until approved by the EC/IEC, if required.

Lo Sperimentatore si impegna, anche a nome del Gruppo di ricerca, a produrre una dichiarazione scritta per far conoscere gli eventuali interessi economici o di altra natura dello Sperimentatore e/o del Gruppo di ricerca, in relazione alla conduzione dello Studio e al Prodotto in Sperimentazione.

Lo Sperimentatore si impegna, anche a nome del Gruppo di ricerca, a produrre una dichiarazione scritta per far conoscere gli eventuali obblighi di divulgazione dello Sperimentatore e/o del Gruppo di ricerca nei confronti dell'Istituto in relazione alla conduzione dello Studio e al Prodotto in Sperimentazione.

Il Centro si impegna, anche a nome del Gruppo di ricerca, a dare allo Sponsor, a IQVIA o alla CRO tempestivo preavviso qualora lo Sperimentatore intenda lasciare l'Istituto o non sia comunque più in grado di svolgere lo Studio. La nomina di un nuovo Sperimentatore dovrà avvenire previa approvazione IQVIA scritta dello Sponsor. Se il Centro non è in grado di fornire uno Sperimentatore sostitutivo approvato dallo Sponsor entro sessanta (60) giorni dal preavviso, lo Sponsor avrà facoltà di sospendere o interrompere lo Studio presso tale Centro immediatamente come previsto dall'Art. 16.2 del presente documento.

Durante la conduzione dello Studio, lo Sperimentatore avrà la facoltà di nominare, quali membri del Gruppo di ricerca, le persone che riterrà idonee. Ciascuna di esse dovrà essere specificatamente autorizzata dall'Istituto ad accedere ai locali dell'Istituto e ad utilizzare le apparecchiature a disposizione dello Studio.

I membri del Gruppo di ricerca opereranno sotto la direzione e il controllo dello Sperimentatore e dell'Istituto, con esclusione di qualsivoglia rapporto di subordinazione nei confronti di IQVIA o dello Sponsor.

Le Parti convengono che lo Sperimentatore e i membri del Gruppo di ricerca saranno remunerati, in armonia con le normative locali vigenti, esclusivamente dall'Istituto per il rapporto di servizio e/o collaborazione con il medesimo instaurato.

Investigator agrees, and shall ensure that all relevant Study Staff agree, to provide a written declaration revealing Investigator's and/or Study Staff's possible economic or other interests, if any, in connection with the conduct of the Study or the Investigational Product.

Investigator agrees, and shall ensure that all relevant Study Staff agree, to provide a written declaration revealing Investigator's and/or Study Staff's disclosure obligations, if any, with the Institution in connection with the conduct of the Study and the Investigational Product.

Site agrees, and shall ensure that all relevant Study Staff agree to provide prompt advance notice to Sponsor or CRO if Investigator will be leaving the Institution or is otherwise no longer able to perform the Study. The appointment of a new Investigator must have the prior written approval of Sponsor. If Site is unable to provide a replacement Investigator that Sponsor approves of within sixty (60) days of the notice, Sponsor may suspend or terminate the Study at this Site immediately in accordance with 16.2 herein.

Investigator may appoint suitable persons, during execution of the Study, as Study Staff. Each of them will be specifically authorized by Institution in order to access the Institution's rooms and to use the equipment of the Study.

Study Staff will work under direction and control of Investigator and Institution, without any employment contract with IQVIA or Sponsor.

Parties agree that Investigator and his Study Staff will be paid, as local laws in force, exclusively by Institution according to any service and/or employment agreement in place with same.

1.5. Eventi Avversi

Il Centro si impegna a comunicare eventi avversi ed eventi avversi seri secondo quanto disposto dal Protocollo e dalle Leggi applicabili. Il Centro si impegna a collaborare prontamente con lo Sponsor nel follow-up di ogni evento avverso. Il Centro si impegna ad adempiere agli obblighi di reporting alle Autorità di Vigilanza e al Comitato Etico.

Lo Sponsor riferirà al Centro, qualsiasi informazione che, a sola discrezione dello Sponsor, potrebbe direttamente intaccare la sicurezza dei partecipanti o la loro disponibilità a continuare a partecipare allo Studio, influenzare la conduzione dello Studio o alterare l'approvazione del Comitato Etico del Centro ai fini della continuazione dello Studio.

1.6. Uso e Restituzione del Prodotto in Sperimentazione e dell'Apparecchiatura

Lo Sponsor o un suo agente debitamente autorizzato fornirà a titolo gratuito all'Istituto o allo Sperimentatore un quantitativo ragionevole di Prodotto in Sperimentazione e ogni altro prodotto e/o farmaco di utilizzo per la sperimentazione. Il Centro riceverà, gestirà, conserverà e documenterà la disposizione del Prodotto in sperimentazione come indicato nel Protocollo dello Studio, secondo quanto descritto in qualsiasi brochure di prodotto, manuale di farmacia o istruzioni dello Sponsor o della CRO.

Il Centro utilizzerà il Prodotto in Sperimentazione al solo scopo di completare adeguatamente lo Studio e conserverà il Prodotto in Sperimentazione come specificato dallo Sponsor e in conformità alle leggi e regolamenti applicabili, ivi compreso lo stoccaggio in un'area sicura e chiusa a chiave. Senza la previa approvazione scritta da parte dello Sponsor, qualsiasi uso del Prodotto in sperimentazione fornito per lo Studio a scopi diversi dallo Studio, costituirà violazione della Convenzione e gli eventuali risultati o proprietà intellettuali sviluppati in simili circostanze saranno confiscati e sono di sola ed esclusiva proprietà dello Sponsor.

Al completamento dello Studio o in caso di recesso, il Centro dovrà restituire allo

1.5. Adverse event

The Site shall report adverse events and serious adverse events as directed in the Protocol and by Applicable Laws. The Site shall promptly cooperate with Sponsor in its efforts to follow-up on any adverse events. The Site shall comply with the Regulatory Authorities EC reporting obligations.

Sponsor will report to the Site any information that, in Sponsor's sole judgment, could directly affect the safety of participants or their willingness to continue participation in the Study, influence the conduct of the Study, or alter the Site's EC approval to continue the Study.

1.6 Use and Return of Investigational Product and Equipment

Sponsor or a duly authorized agent of Sponsor, shall supply free of charge Institution or Investigator with a reasonable amount of Investigational Product and any other product or drug requested for the trial. Site shall receive, handle, store, and document disposition of the Investigational Product as indicated in the Study Protocol as supplemented by any product brochure, pharmacy manual, or instruction from Sponsor or CRO.

The Site shall use the Investigational Product solely for the purpose of properly completing the Study and shall maintain the Investigational Product as specified by Sponsor and according to applicable laws and regulations, including storage in a locked, secured area at all times. Unless Sponsor provides advanced written approval, any use of the Investigational Product and provided for the Study for purposes other than the Study shall be a major violation of the Agreement and any results or intellectual property developed in such circumstances shall be forfeit and is and shall be the sole and exclusive property of Sponsor.

Upon completion or termination of the Study, the Site shall return to Sponsor or CRO, the

Sponsor o alla CRO, , il Prodotto in Sperimentazione, a sole spese di BeiGene e conformemente a tutte le Leggi applicabili, incluse le leggi sulle sostanze pericolose.

Lo sponsor fornirà al centro:

- 1 tablet Lenovo Yogabook YB1-X90L del valore commerciale di circa € 356.00 (di seguito "Apparecchiature").

Tali Apparecchiature verranno utilizzate dal Centro esclusivamente per l'esecuzione dello Studio e conformemente alle istruzioni d'uso scritte fornite dal produttore delle Apparecchiature e/o dallo Sponsor o suo incaricato. Se un'Apparecchiatura necessita di installazione, il Centro identificherà un luogo idoneo all'installazione, dove potrà rimanere in sicurezza per il periodo dello Studio e si impegna a installare tale Apparecchiatura, o a collaborare con lo Sponsor per l'organizzazione dell'installazione dell'Apparecchiatura, a seconda dei casi, in ogni caso a spese dello Sponsor. Tali Apparecchiature sono di proprietà dello Sponsor o dell'incaricato dello Sponsor e saranno restituite allo Sponsor (o suo incaricato), a spese dello Sponsor, su richiesta scritta dello Sponsor o al completamento dello Studio. Tali apparecchiature devono essere conformi alla normativa vigente e valutate dagli appositi servizi competenti del centro in materia.

Il Centro manterrà tali Apparecchiature con ragionevole cura mentre in suo possesso. Lo Sponsor si farà carico della manutenzione ordinaria delle Apparecchiature; tuttavia, in caso di danno alle Apparecchiature, perdita o furto come conseguenza di negligenza, comportamento improprio o uso improprio da parte del Centro, dello Sperimentatore e/o del Gruppo di ricerca, lo Sponsor avrà diritto a chiedere il rimborso dell'intero valore di sostituzione delle Apparecchiature, siano esse nuove o simili, o il rimborso di tutti i costi di riparazione necessari entro trenta (30) giorni dalla notifica dello Sponsor. Non essendo lo Sponsor il produttore delle Apparecchiature, non fornisce alcuna garanzia sulle Apparecchiature. Tutte le garanzie sono offerte, mantenute e gestite esclusivamente dal produttore delle Apparecchiature; tuttavia, lo Sponsor si farà carico di eventuali richieste di applicazione della garanzia e della gestione

Investigational Product, at BeiGene's sole expense and in compliance with all Applicable Law, including those governing hazardous substances.

The Sponsor will supply:

- 1 tablet Lenovo Yogabook YB1-X90L commercial value € 356,00 (hereafter "Equipment").

Such equipment shall be used by Site only for the performance of the Study and in accordance with any written instructions of use provided by the equipment manufacturer and/or Sponsor or Sponsor's designee. Should any equipment require installation, Site shall designate a place for the equipment to be installed where it may safely reside for the period of the Study and shall either install the equipment or cooperate with Sponsor in arranging the installation of the equipment, as applicable, both at Sponsor's cost. Such equipment is property of the Sponsor or Sponsor's designee and shall be returned, at Sponsor's expense, to Sponsor (or Sponsor's designee), upon Sponsor's written request or upon completion of the Study. Such equipment must comply with the law in force and be evaluated by the appropriate competent services of the center in this regard.

Site will use reasonable care to maintain such equipment while in its possession. Sponsor shall remain responsible for the routine maintenance of the Equipment; provided, however, in the event any Equipment is damaged, lost or stolen as a result of the negligence, misconduct or misuse by Site, Investigator and/or any Study Staff, Sponsor shall have the right to seek the full replacement value for new or like equipment or reimbursement for costs of all necessary repairs within thirty (30) days of notification by Sponsor. As Sponsor is not the manufacturer of the Equipment, Sponsor does not offer and disclaims all warranties associated with the Equipment. Any warranties are offered, maintained and administered by the Equipment's manufacturer only; however, Sponsor shall be responsible for submitting any warranty claims and arranging any warranty related repairs or replacements, should such be required.

delle riparazioni o sostituzioni previste dalla garanzia, ove necessario.

1.7. Gruppo di ricerca

Il Centro garantirà che tutto il Gruppo di ricerca abbia l'esperienza medica, tecnica e/o di laboratorio necessaria per la conduzione dello Studio e che sia disponibile a eseguire e supportare tutti gli obblighi previsti per il Centro dalla presente Convenzione. L'Istituto sarà il solo responsabile dei pagamenti al Gruppo di ricerca. Inoltre l'Istituto garantirà che, prima di iniziare qualsiasi lavoro sullo Studio, tutto il Gruppo di ricerca sia vincolato dai seguenti obblighi scritti nei confronti dell'Istituto: (a) sia vincolato a obblighi di riservatezza e non uso delle Informazioni Riservate (come definite nell'Art. 3), allineati ai termini della presente Convenzione; e (b) attraverso i termini del suo contratto di lavoro o precedente accordo, nomina o altrimenti, abbia ceduto all'Istituto tutti i diritti che potrebbero altrimenti spettare al Gruppo di ricerca come risultato del suo lavoro, in modo che lo Sponsor non sia tenuto a pagare alcuna royalty o altra controprestazione a tale Gruppo di ricerca.

1.8 Campioni biologici

L'espressione "**Campioni biologici**" indica campioni di sangue, fluidi e/o tessuti raccolti dai Soggetti dello Studio come descritto nel Protocollo e materiali tangibili direttamente o indirettamente ottenuti da tali campioni. L'Istituto e lo Sperimentatore raccoglieranno, manterranno e/o useranno i Campioni biologici esclusivamente come stabilito dal Protocollo. Lo Sponsor potrebbe usare tali Campioni biologici come specificato nel Protocollo e come previsto dal Modulo di consenso informato e dalla Legge applicabile, tale utilizzo deve essere conforme alle norme vigenti in Italia riguardo la manipolazione, utilizzo e proprietà dei dati su campioni biologici.

2. PAGAMENTI

Quale corrispettivo per la corretta conduzione dello Studio da parte del Centro in accordo con i termini e le condizioni della presente Convenzione, i pagamenti saranno effettuati in conformità con le disposizioni di cui all'Allegato A – Budget e Schema dei pagamenti. L'ultimo pagamento verrà in ogni

1.7 Study Staff

Site will ensure that all Study Staff have the medical, technical and/or laboratory expertise to conduct the Study and are available to support and carry out Site's obligations under this Agreement. Institution will be solely responsible for paying Study Staff. Further, Institution will ensure that before commencing any work on the Study, all Study Staff are subject to written obligations to Institution under which they (a) are bound to obligations of confidentiality and non-use with respect to Confidential Information (as defined in Section 3) that are consistent with the terms of this Agreement; and (b) through the terms of their employment or prior written agreement, assign and otherwise effectively vest in Institution any and all rights that such Study Staff might otherwise have in the results of their work without any obligation of Sponsor to pay any royalties or other consideration to such Study Staff.

1.8 Biological Samples

"**Biological Samples**" means blood, fluid and/or tissue samples collected from Study Subjects as may be set forth in the Protocol, and tangible materials directly or indirectly derived from such samples. Institution and Investigator will collect, retain and/or use Biological Samples solely as set forth in the Protocol. Institution and/or Investigator will provide Sponsor or its designee with quantities of Biological Samples as required by the Protocol. Sponsor may use such Biological Samples as specified in the Protocol, and as permitted in the Informed Consent Form and by applicable law, such use must comply with the regulations in force in Italy regarding the handling, use and ownership of biological samples

2. PAYMENT

In consideration for the proper performance of the Study by Site in compliance with the terms and conditions of this Agreement, payments shall be made in accordance with the provisions set forth in Exhibit A – Budget & Payment Schedule, with the last payment being made after the Site completes all its

caso effettuato dopo che il Centro avrà onorato tutti gli obblighi previsti dalla presente Convenzione, e la CRO avrà ricevuto tutte le CRF complete e, se richiesto dalla CRO, tutte le altre Informazioni Riservate.

3. RISERVATEZZA

3.1. Definizione

Per "Informazioni Riservate" si intendono tutte le informazioni riservate o proprietarie in qualsiasi formato (scritto, orale, elettronico o visivo) dello Sponsor, incluse tutte le informazioni rivelate da o a nome dello Sponsor all'Istituto, allo Sperimentatore o al Gruppo di ricerca o generate dall'Istituto, dallo Sperimentatore o dal Gruppo di ricerca per lo Sponsor come parte dello Studio, inclusi, senza limitazione, (i) il Prodotto in Sperimentazione, le informazioni tecniche relative al Prodotto in Sperimentazione stesso, la Brochure dello Sperimentatore, i risultati di altri centri dello Studio, tutta la Proprietà Intellettuale preesistente (come definita all'Art. 4) dello Sponsor, e il Protocollo; (ii) le informazioni di arruolamento nello Studio, le informazioni relative allo stato dello Studio, le comunicazioni da e verso le autorità di vigilanza, le informazioni sullo stato normativo del Prodotto in Sperimentazione, e (iii) i termini economici della presente Convenzione, i Dati dello Studio, le relazioni sullo Studio e le Invenzioni (come definite all'Art. 4), resta tuttavia inteso che l'Istituto potrà usare e/o pubblicare i Dati dello Studio esclusivamente ai sensi degli Artt. 1.3.4 e 5 della presente Convenzione.

3.2 Obblighi ed esclusioni

- (iv) Il Centro divulgherà le Informazioni Riservate esclusivamente al personale del Centro o a terzi che debbano conoscerle o usarle per gli scopi di esecuzione dello Studio o come altrimenti previsto dalla presente Convenzione. Tali divulgazioni potranno avere luogo solo se i soggetti sono vincolati da obblighi di riservatezza e non uso coerenti con i termini della presente Convenzione, ad eccezione di quanto consentito dall'Art. 1.3.4 o dall'Art. 5 "Diritti di pubblicazione", o come consentito per iscritto dallo Sponsor.

obligations hereunder, and CRO has received all properly completed CRFs and, if CRO requests, all other Confidential Information.

3. CONFIDENTIALITY

3.1 Definition

"Confidential Information" means any and all confidential or proprietary information in whatever form (written, oral, electronic, or visual) of Sponsor whether information disclosed by or on behalf of Sponsor to Institution, Investigator or Study Staff or generated by Institution, Investigator, or Study Staff for Sponsor as part of the Study, including without limitation (i) the Investigational Product, technical information relating to the Investigational Product, the Investigator Brochure, results from other Study sites, all Pre-existing Intellectual Property (as defined in Section 4) of Sponsor, and the Protocol; (ii) Study enrollment information, information pertaining to the status of the Study, communications to and from regulatory authorities, information relating to the regulatory status of the Investigational Product, and (iii) the financial terms of this Agreement, Study Data, Study reports, and Inventions (as defined in Section 4), provided, however, that Institution may use and/or publish Study Data solely in accordance with Sections 1.3.4 and 5 of this Agreement.

3.2 Obligations and Exclusions

- (iv) Site shall only disclose Confidential Information to those Site personnel or third parties, including Study Staff with a need to know or use the Confidential Information for purposes of performing of the Study or as otherwise allowed under this Agreement. Such disclosures may only be made to those who are bound to obligations of confidentiality and non-use with respect to Confidential Information that are consistent with the terms of this Agreement, except as permitted by Section 1.3.4 or by Section 5 "Publication Rights", or as authorized in writing by Sponsor.

<p>Per proteggere le Informazioni Riservate il Centro si impegna a:</p> <ul style="list-style-type: none"> (v) Informare coloro a cui divulga le Informazioni Riservate della natura riservata di tali informazioni e dello scopo per cui possono essere utilizzate; e (vi) Usare ragionevoli misure per la protezione delle Informazioni Riservate da appropriazione indebita, uso improprio o divulgazione non autorizzata. <p>Gli obblighi di non divulgazione e non uso previsti dalla presente Convenzione non si applicano alla parte di Informazioni Riservate per cui l'Istituto o lo Sperimentatore possano dimostrare con prove pertinenti che</p> <ul style="list-style-type: none"> (vii) come rilevabile dalla documentazione fossero divenute di dominio pubblico con modalità non riconducibili a illeciti od omissioni attribuibili al Centro o a persone o soggetti terzi a cui sono state dal Centro divulgate; (viii) come rilevabile dalla documentazione risultassero in possesso dell'Istituto o del Gruppo di ricerca prima della divulgazione da parte dello Sponsor, da fonti diverse dallo Sponsor che non avessero obblighi di riservatezza nei confronti dello Sponsor stesso; (ix) come rilevabile dalla documentazione siano state sviluppate in maniera indipendente dall'Istituto o dal Gruppo di ricerca senza far uso, riferimento o affidamento sulle Informazioni Riservate; oppure (x) lo Sponsor avesse permesso di divulgare fornendo un'autorizzazione scritta. <p>3.3. <u>Divulgazione Forzata</u></p> <p>Nell'eventualità in cui all'Istituto o allo Sperimentatore giunga notizia della richiesta di un terzo di imporre la divulgazione di Informazioni Riservate, l'Istituto o lo Sperimentatore dovranno darne immediata notifica a BeiGene, e BeiGene potrà quindi ragionevolmente opporsi alla richiesta o richiedere un provvedimento cautelare o mettere in atto altri rimedi appropriati e il Centro collaborerà ragionevolmente con BeiGene per opporsi a tale requisito di divulgazione o ottenere tale provvedimento cautelare o rimedio. Il Centro dovrà quindi fornire solo la parte delle Informazioni</p>	<p>To protect Confidential Information, Site agrees to:</p> <ul style="list-style-type: none"> (v) advise those to whom it discloses Confidential Information of the confidential nature of such information and the purpose for which it may be used; and (vi) use reasonable measures to protect Confidential Information from misappropriation, misuse, or unauthorized disclosure. <p>The obligations of non-disclosure and non-use under this Agreement will not apply to any portion of Confidential Information that Institution or Investigator can demonstrate by competent proof:</p> <ul style="list-style-type: none"> (vii) can be shown by documentation to be public knowledge, other than through wrongful acts or omissions attributable to Site or persons or third parties it disclosed the information to; (viii) can be shown by documentation to have been in the possession of Institution or the Study Staff prior to disclosure by Sponsor, from sources other than Sponsor that did not have an obligation of confidentiality to Sponsor; (ix) can be shown by documentation to have been independently developed by Institution or the Study Staff without use of, reference to, or reliance upon the Confidential Information; or (x) is permitted to be disclosed by written authorization from Sponsor. <p>3.3 <u>Compelled Disclosure</u></p> <p>In the event that Institution or Investigator receives notice from a third party seeking to compel disclosure of any Confidential Information, Institution or Investigator shall provide BeiGene with prompt notice so that BeiGene will have reasonable opportunity to oppose the request or seek a protective order or other appropriate remedy and Site shall reasonably cooperate with BeiGene's efforts to oppose the disclosure requirement or to seek a protective order or other remedy. Thereafter, Site shall furnish only that portion of the Confidential Information which is legally required to be</p>
--	--

Riservate di cui venga richiesta per legge la divulgazione e invocare il trattamento confidenziale di quanto divulgato.

3.4. Restituzione o Distruzione

Alla scadenza della presente Convenzione oppure in caso di richiesta scritta, in qualsiasi momento prima della scadenza, da parte di BeiGene, il Centro si impegna a restituire a BeiGene, o a distruggere, a seconda della preferenza espressa da BeiGene stessa, tutte le Informazioni Riservate che non siano i Dati dello Studio, incluse quelle divulgate a terzi, fermo restando che il Centro possa trattenere una (1) copia di tali Informazioni Riservate distrutte nei propri archivi riservati per i soli scopi di monitoraggio dei propri obblighi continui di riservatezza ai sensi della presente Convenzione e sono esclusi dalla distruzione i file di backup creati e conservati nel corso delle ordinarie attività aziendali, a condizione che tali file siano conservati e trattati come riservati secondo quanto previsto dai termini della presente Convenzione.

3.5. Notifica di violazione

In caso di presunti o effettivi eventi di appropriazione indebita, uso improprio, divulgazione non autorizzata o altra violazione della sicurezza associata alle Informazioni Riservate (collettivamente "Violazione della riservatezza"), il Centro si impegna a 1) informare immediatamente BeiGene, 2) collaborare con BeiGene, sostenendo eventualmente costi ragionevoli, nelle fasi di recupero, interruzione o contenimento della Violazione della riservatezza e 3) se del caso, informare i Soggetti dello Studio come eventualmente previsto dalla Legge applicabile.

3.6 Sopravvivenza

Il presente Articolo 3 "Riservatezza" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione per 10 (dieci) anni.

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

4.1. Proprietà Intellettuale Preesistente

La proprietà delle invenzioni, delle scoperte, delle opere dell'ingegno e di altri sviluppi esistenti alla Data di Entrata in Vigore (come definita in seguito) della presente

disclosed, and shall request confidential treatment for the that which is disclosed.

3.4 Return or Destruction

Upon termination of this Agreement or upon any earlier written request by BeiGene at any time, Site shall return to BeiGene, or destroy, at BeiGene's option, all Confidential Information other than Study Data, including that disclosed to third parties, provided the Site may retain one (1) copy of said destroyed Confidential Information in its confidential files, solely for the purpose of monitoring its continuing obligations of confidentiality under this Agreement and need not destroy computer back-up files created and kept in the ordinary course of business, provided said files are kept confidential pursuant to the terms of this Agreement.

3.5 Notice of Breach

In the event the Site suspects or knows of any misappropriation, misuse, unauthorized disclosure, or other security breach associated with the Confidential Information (collectively "Confidentiality Breach"), Site shall 1) immediately notify BeiGene, 2) cooperate with BeiGene, including covering reasonable costs, with its steps to recover, stop or limit the Confidentiality Breach, and 3), if applicable, make any required notifications to study subjects under Applicable Law.

3.6 Survival

This Section 3 "Confidentiality" shall survive termination or expiration of this Agreement for ten (10) years.

4. INTELLECTUAL PROPERTY

4.1 Pre-existing Intellectual Property

Ownership of inventions, discoveries, works of authorship and other developments existing as of the Effective Date (as defined below) and all patents, copyrights, trade secret rights and other

Convenzione, e di tutti i brevetti, i copyright, i diritti sui segreti industriali e tutti gli altri diritti di proprietà intellettuale in esso contenuti (collettivamente, la “**Proprietà Intellettuale Preesistente**”), non è interessata dalla presente Convenzione, e nessuno dei contraenti potrà avanzare pretese in virtù della presente Convenzione o reclamare diritti sulla Proprietà Intellettuale Preesistente di un'altra Parte.

4.2. Invenzioni

“**Invenzioni**” indica tutte le invenzioni, le scoperte, i miglioramenti, i know-how e gli sviluppi concepiti, messi in pratica per la prima volta o altrimenti scoperti o sviluppati dall'Istituto, dallo Sperimentatore o dal Gruppo di ricerca, singolarmente o unitamente ad altri, durante lo svolgimento dello Studio o utilizzando il Prodotto in sperimentazione o le Informazioni Riservate. BeiGene sarà proprietaria di tutte le Invenzioni.

4.3. Cessione delle Invenzioni

Il Centro si impegna in prima persona, e farà in modo che i membri del Gruppo di ricerca facciano altrettanto, a divulgare per iscritto tutte le Invenzioni tempestivamente e in maniera esaustiva a BeiGene, e il Centro, cede con la presente Convenzione a BeiGene tutti i diritti, i titoli di proprietà e gli interessi relativi alle Invenzioni, inclusi tutti i brevetti e gli altri diritti di proprietà intellettuale ad esse relativi. L'Istituto farà quanto necessario, prima dell'inclusione nello Studio, per garantire che tutto il Gruppo di ricerca, tramite i termini del contratto di lavoro o altro precedente accordo scritto, sia vincolato a cedere, e con la presente cede, all'Istituto tutti i diritti, titoli ed interessi eventualmente posseduti dagli stessi in relazione alle Invenzioni, per consentire all'Istituto di cedere a sua volta tali diritti allo Sponsor. Il Centro si impegna a collaborare, su richiesta di BeiGene e a spese della stessa, alla preparazione, al deposito, alla prosecuzione e alla registrazione delle Invenzioni da parte di BeiGene, anche perfezionando, e facendo sì che il Gruppo di ricerca perfezioni, tutti i documenti ragionevolmente necessari affinché i diritti proprietari di BeiGene relativi alle Invenzioni siano garantiti nel tempo.

intellectual property rights therein (collectively, “**Pre-existing Intellectual Property**”), is not affected by this Agreement, and no Party shall have any claims under this Agreement to or rights in any Pre-existing Intellectual Property of another Party.

4.2 Inventions

“**Inventions**” means all inventions, discoveries, improvements, know-how and developments conceived, first reduced to practice or otherwise discovered or developed by Institution, Investigator or the Study Staff, alone or jointly with others, whether or not patentable, resulting from the performance of the Study or the use of the Investigational Product or the Confidential Information. BeiGene shall own all Inventions.

4.3 Assignment of Inventions

Site shall, and shall cause the Study Staff to, disclose all Inventions promptly and fully to BeiGene in writing, and Site shall and hereby does assign to BeiGene all of its rights, title and interest in and to Inventions, including all patents and other intellectual property rights therein. Institution shall take appropriate steps, prior to their joining the Study, to ensure that all of its Study Staff, either by terms of employment or prior written agreement, are obligated to and hereby do assign to Institution all rights, title and interests each may have in any such Inventions, to enable Institution to further assign such rights to Sponsor. Site shall cooperate, at BeiGene's request and expense, with BeiGene's preparation, filing, prosecution, and maintenance of all patent applications and patents for Inventions, including by executing, and causing the Study Staff to execute, all documents reasonably necessary for BeiGene to secure and maintain BeiGene's ownership rights in Inventions.

4.4. Sopravvivenza

Il presente Art. 4 “Proprietà Intellettuale” sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

5. DIRITTI DI PUBBLICAZIONE

5.1. Pubblicazione e Divulgazione

Lo Sponsor, ai sensi della Circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2/9/2002, nonché ai sensi dell'Allegato 1, punto 4.3.2.3. del Decreto Ministeriale 21.12.2007 e successive modifiche o legge, regolamento o circolare sostitutivi, è tenuto a rendere pubblici i risultati dello Studio non appena tutte le relazioni saranno rese disponibili da parte di tutti i centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.

Atteso che i risultati dello Studio dovranno comprendere i dati prodotti da tutti i centri partecipanti, è inteso che allo Sperimentatore sarà garantito il diritto alla divulgazione e pubblicazione dei risultati del proprio centro, così come previsto dall'Art. 5 comma 3 c) del Decreto 12 maggio 2006 e successive modifiche, o legge, regolamento, decreto o circolare sostitutivi, successivamente alla pubblicazione dei risultati complessivi dello Studio.

L'Istituto e lo Sperimentatore avranno il diritto di pubblicare o presentare i risultati delle attività dell'Istituto e dello Sperimentatore condotte in forza della presente Convenzione, inclusi i Dati dello Studio, solo in conformità ai requisiti del presente Articolo. L'Istituto e lo Sperimentatore dovranno fornire a BeiGene o a un suo incaricato una bozza della pubblicazione o presentazione per la revisione almeno quarantacinque (45) giorni prima di presentare la pubblicazione a un editore o procedere con la presentazione proposta. Entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento dell'elaborato, BeiGene o un suo incaricato dovrà segnalare per iscritto all'Istituto e/o allo Sperimentatore, secondo il caso, tutte le informazioni ivi contenute che siano Informazioni Riservate (diverse dai Dati dello Studio) o che possano compromettere la disponibilità della tutela brevettuale per le Invenzioni. BeiGene o il

4.4 Survival

This Section 4 “Intellectual Property” shall survive termination or expiration of this Agreement.

5 PUBLICATION RIGHTS

5.1 Publication and Disclosure

Pursuant to Italian Ministry of Health Circular no. 6 of 2/9/2002, and Annex 1, paragraph 4.3.2.3 of Ministerial Decree 21.12.2007 and any subsequent amendment thereto or law, regulation, decree or circular in replacement thereof, the Sponsor shall make Study results public as soon as all reports are received from the participating centers, and in any event no later than 12 months from conclusion of the Study, also via the specific section of the Italian OsSC.

The Study results must include data produced by all participating centres, and it remains implicit that the Investigator shall be guaranteed the right of disclosure and publication of its own centre's results, as stipulated by Art. 5 subsection 3 c) of Decree 12 May 2006 and any subsequent amendment thereto or law, regulation, decree or circular in replacement thereof, after the publication of the overall Study results.

Institution and Investigator shall have the right to publish or present the results of Institution's and Investigator's activities conducted under this Agreement, including Study Data, only in accordance with the requirements of this Section. Institution and Investigator agree to submit any proposed publication or presentation to BeiGene or its designee for review at least forty-five (45) days prior to submitting any such proposed publication to a publisher or proceeding with such proposed presentation. Within forty-five (45) days of its receipt, BeiGene or its designee shall advise Institution and/or Investigator, as the case may be, in writing of any information contained therein which is Confidential Information (other than Study Data) or which may impair the availability of patent protection for Inventions. BeiGene or its designee shall have the right to require Institution and/or Investigator, as applicable, to remove specifically identified Confidential Information (other than Study Data) and/or to delay the proposed

suo incaricato avrà il diritto di richiedere all'Istituto e/o allo Sperimentatore, secondo il caso, di rimuovere le Informazioni Riservate specificatamente individuate come tali (diverse dai Dati dello Studio) e/o esigere un posticipo della pubblicazione o della presentazione proposta di ulteriori novanta (90) giorni per consentire a BeiGene l'attuazione di una tutela brevettuale per le Invenzioni.

Poiché il fine ultimo della Sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei Risultati in modo coerente e responsabile.

5.2. Pubblicazioni multicentriche

Essendo lo Studio parte di una Sperimentazione clinica multicentrica, l'Istituto e lo Sperimentatore si impegnano a non pubblicare, presentare o altrimenti divulgare autonomamente, senza previa autorizzazione scritta di BeiGene o del suo incaricato, i risultati o le informazioni pertinenti alle attività dell'Istituto e dello Sperimentatore condotte in forza della presente Convenzione prima della presentazione di una pubblicazione della Sperimentazione clinica multicentrica; tuttavia, ove tale pubblicazione della Sperimentazione clinica multicentrica non fosse presentata entro 18 (diciotto) mesi dalla conclusione o interruzione della Sperimentazione clinica multicentrica in tutti i centri, l'Istituto e lo Sperimentatore avranno il diritto di pubblicare e presentare i risultati delle attività dell'Istituto e dello Sperimentatore condotte in forza della presente Convenzione, inclusi i Dati dello Studio, solamente in conformità alle disposizioni degli Artt. 5.1 e 5.3.

5.3. Riservatezza dei Dati Non Pubblicati

L'Istituto e lo Sperimentatore riconoscono e accettano che i Dati dello Studio che non vengano pubblicati, presentati o in altro modo divulgati in conformità ai punti 5.1. e 5.2. (i "Dati Non Pubblicati") rientrano nella definizione di Informazioni Riservate e l'Istituto e lo Sperimentatore non dovranno divulgare a terzi i Dati Non Pubblicati, facendo in modo che il Gruppo di ricerca rispetti lo stesso obbligo o non dovranno divulgare i Dati dello Studio a terzi in

publication or presentation for an additional ninety (90) days to enable BeiGene to seek patent protection for Inventions.

Since the ultimate goal of the Trial is to increase understanding of the pathology and the investigational active substance, as well as of the risk-benefit ratio for the patient, the Parties agree to the need to ensure the widest disclosure and dissemination of the Results in a consistent and responsible manner.

5.2 Multi-Center Publications

As the Study is part of the Multi-Center Clinical Trial, Institution and Investigator agree that they shall not, without BeiGene or its designee's prior written consent, independently publish, present or otherwise disclose any results of or information pertaining to Institution's and Investigator's activities conducted under this Agreement until a Multi-Center Clinical Trial publication is published; provided, however, that if a Multi-Center Clinical Trial publication is not published within eighteen (18) months after completion or any earlier termination of the Multi-Center Clinical Trial at all sites, Institution and Investigator shall have the right to publish and present the results of Institution's and Investigator's activities conducted under this Agreement, including Study Data, solely in accordance with the provisions of Sections 5.1 and 5.3.

5.3 Confidentiality of Unpublished Data

Institution and Investigator acknowledge and agree that Study Data that is not published, presented or otherwise disclosed in accordance with Section 5.1 or Section 5.2 ("Unpublished Data"), remains within the definition of Confidential Information, and Institution and Investigator shall not, and shall require the Study Staff not, disclose Unpublished Data to any third party or disclose any Study Data to any third party in greater detail than the same may be disclosed in any publications, presentations or disclosures

maggior dettaglio rispetto a quanto divulgato nelle pubblicazioni, presentazioni o divulgazioni conformi agli Artt. 5.1 e 5.2.

5.4. Contatti con i Media

L'Istituto e lo Sperimentatore non parteciperanno, facendo in modo che il Gruppo di ricerca rispetti lo stesso obbligo, a interviste o altri contatti con i media, inclusi, ma non limitatamente a questi, stampa, radio, televisione e Internet, in relazione allo Studio, al Prodotto in Sperimentazione, alle Invenzioni o ai Dati dello Studio senza previa autorizzazione scritta di BeiGene. Tale disposizione non vieta la pubblicazione o presentazione dei Dati dello Studio in conformità al presente Articolo 5.

5.5. Uso del Nome, Registrazione e Reportistica

Nessuna Parte utilizzerà il nome dell'altra, o il nome dello Sponsor, in relazione ad attività pubblicitarie, editoriali o promozionali senza previa autorizzazione scritta, salvo che lo Sponsor e IQVIA potranno usare il nome del Centro nelle pubblicazioni e comunicazioni riguardanti lo Studio, inclusi i siti web per le sperimentazioni cliniche e le newsletter sullo Studio. Lo Sponsor registrerà lo Studio in un registro pubblico delle sperimentazioni cliniche in conformità alle leggi e ai regolamenti vigenti e riporterà i risultati dello Studio pubblicamente nei modi e tempi richiesti dalle leggi e i regolamenti vigenti.

5.6. Sopravvivenza

Il presente Art. 5 "Diritti di Pubblicazione" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

6. DATI PERSONALI

6.1. Dati Personali dei Soggetti Appartenenti al Gruppo di Ricerca

Sia prima che durante lo svolgimento dello Studio, allo Sperimentatore e al Gruppo di ricerca potrà essere richiesto di fornire dati personali. Questi dati rientrano nell'ambito di applicazione delle leggi e dei regolamenti riguardanti la protezione dei dati personali e possono essere usati da IQVIA, dallo

made in accordance with Section 5.1 or Section 5.2.

5.4 Media Contacts

Institution and Investigator shall not, and shall ensure that the Study Staff do not, engage in interviews or other contacts with the media, including but not limited to newspapers, radio, television and the Internet, related to the Study, the Investigational Product, Inventions, or Study Data without the prior written consent of BeiGene. This provision does not prohibit publication or presentation of Study Data in accordance with this Section 5.

5.5 Use of Name, Registry and Reporting

No Party hereto shall use any other Party's name, or Sponsor's name, in connection with any advertising, publication or promotion without prior written permission, except that the Sponsor and IQVIA may use the Site's name in Study publications and communications, including clinical trial websites and Study newsletters. Sponsor will register the Study with a public clinical trials registry in accordance with applicable laws and regulations and will report the results of the Study publicly when and to the extent required by applicable laws and regulations.

5.6 Survival

This Section 5 "Publication Rights" shall survive termination or expiration of this Agreement.

6 PERSONAL DATA

6.1 Study Team Member Personal Data

Both prior to and during the course of the Study, the Investigator and Study Staff may be called upon to provide personal data. This data falls within the scope of the law and regulations relating to the protection of personal data, and may be used by IQVIA, Sponsor, and their affiliates in compliance with applicable law,

<p>Sponsor e dalle loro affiliate in conformità alla legge applicabile, incluso come previsto in seguito e per il periodo ragionevolmente necessario per gli scopi sotto indicati.</p> <p>Per lo Sperimentatore e il Gruppo di ricerca, tali dati personali possono includere nomi, contatti, esperienze lavorative e qualifiche professionali, pubblicazioni, Curricula Vitae, percorso educativo e informazioni riguardanti le divulgazioni di natura economica o altro potenziale conflitto di interesse per Duplice Funzione e pagamenti corrisposti a Beneficiari in forza della presente Convenzione per le seguenti finalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> (xi) la conduzione di sperimentazioni cliniche e/o analisi statistiche; (xii) controlli da parte di enti governativi o di vigilanza, lo Sponsor, IQVIA, i loro agenti e affiliati; (xiii) il rispetto dei requisiti legali e regolatori; (xiv) la pubblicazione su clinicaltrials.gov e su siti web e database affini; (xv) la conservazione in banche dati per facilitare la selezione di sperimentatori per sperimentazioni cliniche future o altre attività; (xvi) la conformità alle normative anticorruzione. <p>I dati personali dello Sperimentatore e del Gruppo di ricerca possono essere trasferiti in Paesi diversi dal Paese dello Sperimentatore e del Gruppo di ricerca, che potrebbero non fornire lo stesso livello di protezione applicabile nel Paese dello Sperimentatore e del Gruppo di ricerca. In tal caso, IQVIA o lo Sponsor, a seconda del caso, garantiranno l'adozione preventiva delle misure di protezione necessarie per il trasferimento, come previsto dagli obblighi di legge di IQVIA o dello Sponsor, a seconda del caso, volti a garantire la protezione dei dati personali dello Sperimentatore e del Gruppo di ricerca, conformemente alle leggi e ai regolamenti in materia di protezione dei dati applicabili nel Paese dello Sperimentatore.</p> <p>Firmando la presente Convenzione, lo Sperimentatore fornisce il proprio consenso per la raccolta, l'uso, il trattamento e il trasferimento (incluso a Paesi diversi rispetto al Paese in cui viene condotto lo Studio, che non offrono pari protezione per tali dati) dei propri dati personali da parte</p>	<p>including as set forth below and for the length of time reasonably necessary for the purposes below.</p> <p>For the Investigator and Study Staff, this personal data may include names, contact information, work experience and professional qualifications, publications, resumes, educational background and information related to financial disclosures or other potential Dual Capacity conflict of interest, and payments made to Payee(s) under this Agreement for the following purposes:</p> <ul style="list-style-type: none"> (xi) the conduct of clinical trials and/or statistical analysis; (xii) verification by governmental or regulatory agencies, the Sponsor, IQVIA, and their agents and affiliates; (xiii) compliance with legal and regulatory requirements; (xiv) publication on clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; (xv) storage in databases to facilitate the selection of investigators for future clinical trials or other business; and (xvi) anti-corruption compliance. <p>Investigator's and Study Staff's personal data may be transferred to countries outside of Investigator's and Study Staff's country, which may not provide for the same level of protection as is applicable in Investigator's and Study Staff's country. In such event, IQVIA or Sponsor, as applicable, will make sure that appropriate safeguards are secured in advance of any transfer in accordance with IQVIA's or Sponsor's, as applicable, legal obligations to ensure the protection of Investigator's and Study Staff's personal data according to the data protection laws and regulations applicable in Investigator's country.</p> <p>By signing this Agreement, the Investigator, hereby agrees to the collection, use, processing and transfer (including to countries that do not offer equivalent protections for such data as the country where the Study is being conducted) of his/her personal data by the Sponsor or its designee for the purposes set forth below.</p>
--	---

dello Sponsor o suo incaricato per gli scopi sotto specificati. Lo Sperimentatore si impegna inoltre ad ottenere il consenso di ciascun membro del Gruppo di ricerca, prima di iniziare il lavoro connesso allo Studio, per la raccolta, l'uso, trattamento e trasferimento (incluso a Paesi diversi rispetto al Paese in cui viene condotto lo Studio, che non offrono pari protezione per tali dati) dei propri dati personali da parte dello Sponsor o suo incaricato per gli scopi sopra specificati. In caso di negazione del consenso da parte dello Sperimentatore o di un membro del Gruppo di ricerca, le Parti prendono atto del fatto che tale persona non potrà svolgere alcun compito connesso allo Studio.

Le Parti confermano anche i propri diritti connessi alle norme in materia di privacy. I termini del presente articolo soddisfano i requisiti di informazione e consenso, nella misura applicabile a ciascuna delle Parti, previsti dai regolamenti vigenti relativi trattamento dei dati personali.

I nomi dei membri del Gruppo di Ricerca potranno essere trattati nelle banche dati di IQVIA solo per fini correlati agli studi.

6.2. Dati Personali dei Soggetti dello Studio

Lo Sperimentatore dovrà ottenere il consenso scritto dei Soggetti dello Studio per la raccolta e l'uso dei Dati Personali dei Soggetti dello Studio ai fini dello Studio, inclusi la divulgazione, il trasferimento e il trattamento dei dati raccolti in conformità al Protocollo e nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di tutela dei dati.

6.3. Titolare del Trattamento dei Dati

L'Istituto garantisce che i dati clinici e altri materiali correlati alla Sperimentazione Clinica saranno raccolti e trattati con attenzione e in ogni caso saranno perfettamente leggibili, in conformità alle istruzioni del Protocollo.

Con riferimento al trattamento dei dati personali e sensibili dei pazienti, le Parti prendono atto dei requisiti previsti dal GDPR e, se applicabile, dell'Autorizzazione Generale al trattamento dei dati genetici (N° 258 del 24-06-2011), e successive modifiche o legge, regolamento, decreto o circolare sostitutivi.

Investigator further agrees to obtain the consent of each member of the Study Staff prior to their work on the Study for the collection, use, processing and transfer (including to countries that do not offer equivalent protections for such data as the country where the Study is being conducted) of their personal data by the Sponsor or its designee for the purposes set forth above. In the event that the Investigator or any other Study Staff member refuses to provide such consent, the Parties agree that he/she will not engage in Study duties.

The Parties also acknowledge their own rights related to the privacy rules. The terms as per the present article fulfil the information and consent requirements, to the extent applicable to each party, set forth in current regulations on processing personal data.

Names of members of Study Staff may be processed in IQVIA's study contacts database for study-related purposes only.

6.2 Study Subject Personal Data

The Investigator shall obtain the Study Subject written consent for the collection and use of Study Subject personal data for Study purposes, including the disclosure, transfer and processing of data collected in accordance with the Protocol, in compliance with applicable data protection provisions.

6.3 Data Controller

The Institution guarantees that the clinical data and other material related to the Clinical Trial will be collected and processed with care and will always be perfectly legible, in accordance with the Protocol instructions.

In regard to the processing of patient's personal and sensitive data, the Parties take note of their requirements under GDPR and, where applicable, the General Authorization to process genetic data (No. 258 of June 24, 2011), and any subsequent amendment thereto or law, regulation, decree or circular in replacement thereof.

Titolare del trattamento sarà quindi l'Istituto, che svolgerà tutte le operazioni di trattamento attraverso lo Sperimentatore, che viene nominato Responsabile del Trattamento dei Dati.

Lo Sponsor sarà il titolare del trattamento per tali dati personali e si farà carico di tutte le operazioni di trattamento attraverso la CRO, che agisce come Responsabile del trattamento fatta eccezione per il caso in cui IQVIA tratti direttamente dati personali in virtù della presente Convenzione in veste di titolare del trattamento, in tal caso, IQVIA rivestirà il ruolo di titolare del trattamento di tali dati personali nei limiti di tali pattuizioni.

6.4 Sopravvivenza

Il presente Art. 6 "Dati personali" sopravvivrà alla risoluzione o alla scadenza della presente Convenzione.

7. ASSICURAZIONE

Lo Sponsor dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n.WIBCLT18459, con la Compagnia Newline Syndacate 1218 at LLOYD'S) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14/07/2009. Il certificato assicurativo è stato ritenuto adeguato ed approvato dal Comitato Etico Regione Marche.

La copertura assicurativa è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile dello Sponsor, dell'Istituto, del Responsabile della Sperimentazione e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Istituto.

Il presente Art. 7 "Assicurazione" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

8. CLAUSOLA LIBERATORIA PER IQVIA

IQVIA espressamente declina ogni propria responsabilità connessa al Prodotto in Sperimentazione, ivi compresa quella imputabile ad eventi causati od asseritamente causati dalle procedure dello Studio associate al prodotto medesimo salvo nei casi in cui tale responsabilità sia causata da negligenza, dolo o violazione della presente Convenzione da parte di IQVIA.

Il presente Art. 8 "Clausola Liberatoria per IQVIA" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

Therefore, it is agreed that Institution will be the data controller, and it will carry out all processing operations through the Investigator, who is designated the Data Processor.

The Sponsor shall be the data controller for such personal data and it will carry out all processing operations through the CRO, who is designated the Data Processor; except that, if IQVIA deals with any personal data under this Agreement in the manner of a data controller, IQVIA shall be the data controller of such personal data to the extent of such dealings.

6.4 Survival

This Section 6 "Personal Data" shall survive termination or expiration of this Agreement.

7 INSURANCE

The Promoter/CRO declares to have entered into an adequate Insurance Policy for civil responsibility towards Third Parties (Insurance Policy No. : WIBCLT18459, Insurance Company: Newline Syndacate 1218 at LLOYD'S), in order to cover the risk of any damage caused to patients from participating in the Trial, in accordance with Italian M.D. 07.14.2009. The insurance certificate has been considered adequate and approved by the Marche Region Ethics Committee.

The insurance coverage is guaranteed in relation to the hypotheses for civil liability of the Promoter, Institution, the Principal Investigator, and all Co-investigators involved at Policlinico.

This Section 7 "Study Subject Injury" shall survive termination or expiration of the Agreement.

8 IQVIA DISCLAIMER

IQVIA expressly disclaims any liability in connection with the Investigational Product, including any liability for any claim arising out of a condition caused by or allegedly caused by any Study procedures associated with such product except to the extent that such liability is caused by the negligence, willful misconduct or breach of this Agreement by IQVIA.

This Section 8 "IQVIA Disclaimer" shall survive termination or expiration of isthis Agreement.

9. ASSENZA DI CONFLITTI, INTERDIZIONE, SQUALIFICA

L'Istituto garantirà che l'Istituto, i suoi fiduciari, funzionari e direttori, lo Sperimentatore e il Gruppo di ricerca: (a) non siano vincolati da obblighi contrattuali o di altro genere o restrizioni che limiterebbero o impedirebbero all'Istituto o allo Sperimentatore di osservare i relativi obblighi previsti dalla presente Convenzione; (b) non abbiano interessi finanziari o di altro genere connessi allo Sponsor o ai risultati dello Studio che possano interferire con il loro giudizio indipendente; (c) non sono stati e non sono a rischio di essere (i) interdetti dalla fornitura dei servizi ai sensi delle Leggi applicabili; (ii) esclusi, interdetti, sospesi o altrimenti non idonei a partecipare a qualsiasi programma sanitario governativo, di approvvigionamento o non di approvvigionamento; (iii) non sono stati squalificati da qualsiasi governo o agenzia regolatoria per la fornitura di servizi specifici e non sono soggetti ad alcun procedimento di squalifica in attesa di giudizio; e (iv) non sono stati condannati per reati penali connessi alla fornitura di articoli sanitari o servizi, o non sono sotto indagine o soggetti ad azioni in attesa di giudizio. Durante lo Studio e per un periodo di due (2) anni dal completamento o interruzione anticipata dello Studio, l'Istituto notificherà alla CRO e a BeiGene immediatamente l'eventuale insorgenza di simili circostanze per l'Istituto, suoi fiduciari, funzionari o direttori, lo Sperimentatore o qualsiasi membro del Gruppo di ricerca, o di qualsiasi azione, causa, controversia, indagine o procedimento relativo a quanto precede o la potenziale insorgenza per quanto di conoscenza dell'Istituto.

L'Istituto garantirà che lo Sperimentatore e il Gruppo di ricerca siano debitamente autorizzati ad operare nel proprio campo e informerà lo Sponsor e la CRO immediatamente se lo Sperimentatore o qualsiasi membro del Gruppo di ricerca sono soggetti a revoca dell'autorizzazione o dei privilegi ospedalieri

Il presente Art. 9 "Nessun conflitto; Interdizione; Squalifica" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

10. INFORMAZIONI INTEGRATIVE DI CARATTERE FINANZIARIO E CONFLITTO DI INTERESSE

Su richiesta dello Sponsor o di IQVIA, il Centro si impegna, a nome dello Sperimentatore e di ciascun co-sperimentatore a provvedere alla tempestiva consegna a IQVIA, per ciascun co-sperimentatore elencato o segnalato direttamente coinvolto nel

9 NO CONFLICTS; DEBARMENT; DISQUALIFICATION.

Institution will ensure that Institution, its trustees, officers and directors, Investigator and Study Staff: (a) are under no contractual or other obligation or restriction that would limit or prevent Institution or Investigator from performing any of their respective obligations under this Agreement; (b) do not have a financial or other interest in Sponsor or the outcome of the Study that might interfere with their independent judgment; (c) have not been, and are not under consideration to be (i) debarred from providing services pursuant to Applicable Laws; (ii) excluded, debarred or suspended from, or otherwise ineligible to participate in any governmental health care programs or governmental procurement or non-procurement programs; (iii) disqualified by any government or regulatory agencies from performing specific services, and are not subject to a pending disqualification proceeding; and (iv) convicted of a criminal offense related to the provision of health care items or services, or under investigation or subject to any such action that is pending. During the Study and for a period of two (2) years following completion or early termination of the Study, Institution will notify CRO and BeiGene immediately if Institution, its trustees, officers or directors, Investigator or any Study Staff are subject to the foregoing, or if any action, suit, claim, investigation, or proceeding relating to the foregoing is pending, or to the best of Institution's knowledge, is threatened.

Institution will ensure Investigator and Study Staff are properly licensed in their field and shall inform Sponsor and CRO immediately if the Investigator or any member of the Study Staff have their license or hospital privileges revoked.

This Section 11 "No Conflicts; Debarment; Disqualification" shall survive termination or expiration of this Agreement.

10 FINANCIAL DISCLOSURE AND CONFLICT OF INTEREST

Upon Sponsor's or CRO's request, Site agrees that, for Investigator and for each listed or identified sub-investigator who is directly involved in the treatment or evaluation of Study Subjects, it shall promptly return to CRO a financial and conflict of interest

trattamento o nella valutazione dei Soggetti dello Studio, di un modulo per la raccolta di informazioni integrative di carattere finanziario e sul conflitto di interesse debitamente compilato e sottoscritto dallo Sperimentatore o co-sperimentatore interessato, che segnali l'eventuale esistenza di interessi propri, del coniuge o figli a carico.

La CRO potrà bloccare i pagamenti dovuti qualora non dovesse ricevere il modulo compilato dallo Sperimentatore e da eventuali co-sperimentatori.

Il Centro dovrà garantire che tutti i moduli siano aggiornati in modo che le informazioni raccolte siano complete e accurate per tutta la durata dello Studio e per 1 (uno) anno dalla sua conclusione.

Il Centro acconsente che i moduli compilati siano sottoposti a revisione da parte delle autorità amministrative o regolatorie, dello Sponsor, della CRO e di loro agenti, e il Centro acconsente a tale revisione.

Il Centro acconsente altresì al trasferimento dei dati integrativi di carattere finanziario nel Paese dello Sponsor e negli Stati Uniti anche se i sistemi di protezione dei dati utilizzati in tali Paesi siano inesistenti o, comunque, meno protettivi rispetto a quelli utilizzati nel Paese del Centro.

Il presente Art. 10 Informazioni Integrative di Carattere Finanziario e Conflitto di Interesse" sopravvivrà alla risoluzione o scadenza della presente Convenzione.

11. CRITERI ANTITANGENTE E ANTICORRUZIONE

L'Istituto e lo Sperimentatore dichiarano che il loro giudizio in relazione a pareri e cure per ciascun Soggetto dello Studio non sarà influenzato dal corrispettivo che ricevono in forza della presente Convenzione, che tale corrispettivo non supera il valore di mercato equo dei servizi da essi forniti, e che non hanno ricevuto pagamenti che considerino il volume o valore di eventuali riferimenti o affari con il fine di indurli ad acquistare o prescrivere farmaci, dispositivi o prodotti.

Qualora lo Sponsor o la CRO forniscano gratuitamente prodotti o materiali per lo Studio, l'Istituto e lo Sperimentatore accettano di non fatturare detti prodotti o materiali gratuiti a Soggetti dello Studio, assicuratori o enti governativi, o altri terzi.

L'Istituto e lo Sperimentatore accettano di non fatturare a Soggetti dello Studio, assicuratori o enti governativi, visite, servizi o spese sostenute durante lo svolgimento dello Studio per i quali abbiano ricevuto un compenso dalla CRO/Pagatore (definito in seguito) o dallo Sponsor, e che né l'Istituto né lo

disclosure form that has been completed and signed by Investigator or the applicable sub-investigator, which shall disclose any applicable interests held by Investigator or sub-investigator or their spouses or dependent children.

CRO may withhold payments if it does not receive a completed form from Investigator and any sub-investigators.

Site shall ensure that all such forms are promptly updated as needed to maintain their accuracy and completeness during the Study and for one (1) year after Study completion.

Site agrees that the completed forms may be subject to review by governmental or regulatory agencies, Sponsor, CRO, and their agents, and the Site consents to such review.

The Site further consents to the transfer of its financial disclosure data to the Sponsor's country of origin and to the U.S., even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in the Site's own country.

This Section 10 "Financial Disclosure and Conflict of Interest" shall survive termination or expiration of the Agreement.

11 ANTI-KICKBACK AND ANTI-FRAUD

Institution and Investigator agree that their judgment with respect to the advice and care of each Study Subject will not be affected by the compensation they receive from this Agreement, that such compensation does not exceed the fair market value of the services they are providing, and that no payments are being provided to them that taking into account the volume or value of any referrals or business or for the purpose of inducing them to purchase or prescribe any drugs, devices or products.

If the Sponsor or CRO provides any free products or items for use in the Study, Institution and Investigator agree that they will not bill any Study Subject, insurer or governmental agency, or any other third party, for such free products or items.

Institution and Investigator agree that they will not bill any Study Subject, insurer, or governmental agency for any visits, services or expenses incurred during the Study for which they have received compensation from CRO/Payor (defined below) or Sponsor, and that neither Institution nor Investigator will pay another physician to refer subjects to the Study.

Sperimentatore verseranno compensi a un altro medico per riferire soggetti allo Studio.

12. CRITERI ANTICORRUZIONE

L'Istituto e lo Sperimentatore accettano che i compensi corrisposti in forza della presente Convenzione rappresentano un'equa compensazione per i servizi resi dal Centro. L'Istituto e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono che pagamenti od Oggetti di Valore ricevuti in forza della presente Convenzione o in relazione allo Studio sono il risultato di una negoziazione a condizioni concorrenziali e non influenzeranno le decisioni che l'Istituto, suoi fiduciari, funzionari e direttori, lo Sperimentatore, il Gruppo di ricerca o qualsiasi Beneficiario in forza della presente Convenzione possano prendere, come Pubblico Ufficiale o altro, al fine di assistere BeiGene o la CRO nell'assicurarsi un vantaggio improprio o nell'ottenere o trattenere affari.

L'Istituto e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono altresì che l'Istituto, i suoi fiduciari, funzionari e direttori, lo Sperimentatore, il Gruppo di ricerca ed eventuali Beneficiari in forza della presente Convenzione, non hanno pagato e non pagheranno, direttamente o indirettamente, o non hanno autorizzato e non autorizzeranno un'offerta o una promessa di pagamento di qualunque somma di denaro o oggetto di valore al fine di assistere BeiGene o IQVIA nell'assicurarsi un vantaggio improprio o nell'ottenere o trattenere affari, a qualunque individuo o ente allo scopo di (i) influenzare un atto ufficiale o una decisione, (ii) indurre tale individuo o ente a compiere od omettere di compiere qualsiasi atto in violazione del proprio dovere legittimo; (iii) assicurare un vantaggio improprio; o (iv) indurre tale individuo o ente a usare la propria influenza sul governo o organismo pubblico per condizionare o influenzare qualsiasi atto o decisione del governo o organismo pubblico.

Oltre agli altri diritti o rimedi ai sensi della presente Convenzione o per legge, BeiGene può rescindere dalla presente Convenzione se il Centro viola qualunque termine di questo paragrafo o se la CRO o BeiGene vengono a conoscenza del fatto che vengono o sono stati effettuati dei pagamenti impropri a o da parte dell'Istituto, lo Sperimentatore o altri soggetti o enti che agiscono per loro conto.

13. CONTRAENTI INDIPENDENTI

L'Istituto e lo Sperimentatore sono contraenti indipendenti di BeiGene e dalla CRO e in quanto tali l'Istituto, i suoi dipendenti e lo Sperimentatore non avranno diritto ai vantaggi previsti per i dipendenti

12 ANTI-BRIBERY

Institution and Investigator agree that the fees to be paid pursuant to this Agreement represent fair compensation for the services to be provided by Site. Institution and Investigator represent and warrant that payments or Items of Value received pursuant to this Agreement or in relation to the Study are the result of arm's length negotiation and will not influence any decision that Institution, its trustees, officers and directors, Investigator, Study Staff or any Payee under this Agreement may make, as a Government Official or otherwise, in order to assist BeiGene or CRO to secure an improper advantage or obtain or retain business.

Institution and Investigator further represent and warrant that Institution, its trustees, officers and directors, Investigator, Study Staff and any Payee under this Agreement, have not and will not, in order to assist BeiGene or CRO to secure an improper advantage or obtain or retain business, directly or indirectly pay, offer or promise to pay, or give any Items of Value to any person or entity for purposes of (i) influencing any act or decision; (ii) inducing such person or entity to do or omit to do any act in violation of their lawful duty; (iii) securing any improper advantage; or (iv) inducing such person or entity to use influence with the government or instrumentality thereof to affect or influence any act or decision of the government or instrumentality.

In addition to other rights or remedies under this Agreement or at law, BeiGene may terminate this Agreement if Site breaches any of the terms in this Section or if CRO or BeiGene learns that improper payments are being or have been made to or by Institution or Investigator or any individual or entity acting on its or their behalf.

13 INDEPENDENT CONTRACTORS

Institution and Investigator are independent contractors of BeiGene and CRO, and, as such, none of Institution, Institution's employees, or Investigator will be entitled to any benefits applicable to employees

di BeiGene e la CRO/il Pagatore e BeiGene non saranno responsabili per indennità, pensioni, retribuzioni, trattenute o imposte sui ruoli paga nei confronti dell'Istituto o dei suoi dipendenti o dello Sperimentatore. Lo Sperimentatore, i membri del Gruppo di ricerca e i dipendenti dell'Istituto saranno retribuiti dall'Istituto per il lavoro svolto durante lo Studio, e non saranno direttamente retribuiti da BeiGene o dalla CRO/dal Pagatore per tale lavoro. Nessuna Parte è autorizzata o ha facoltà di agire in qualità di agente per l'altra parte a qualsiasi scopo, per la stipula di contratti, garanzie o dichiarazioni di qualsiasi genere. Nessuna Parte sarà vincolata dalle azioni o dalla condotta delle altre Parti.

14. DURATA E RECESSO

14.1. Durata

La presente Convenzione avrà efficacia dalla data di sua sottoscrizione ad opera delle Parti (la "**Data di Entrata in Vigore**") e sino a completamento dello Studio o al recesso come previsto dal presente Art. 14 "Durata e Recesso").

14.2. Recesso

IQVIA e lo Sponsor potranno risolvere la presente Convenzione per qualsiasi ragione con effetto immediato e preavviso scritto.

Lo Studio potrà essere interrotto da qualsiasi Parte con effetto immediato e preavviso scritto alle altre Parti per esigenze di protezione della sicurezza, salute o benessere dei Soggetti dello Studio. Inoltre, lo Sponsor o l'Istituto (la "**Parte adempiente**") potrà terminare la presente Convenzione per una violazione sostanziale della presente Convenzione compiuta dall'altra parte (la "**Parte inadempiente**") se tale violazione non viene risolta entro trenta (30) giorni dalla ricezione della notifica scritta della Parte adempiente. Se simili violazioni sono attribuibili allo Sperimentatore, l'Istituto sarà considerato Parte inadempiente.

14.3 Effetti dell'interruzione o completamento dello Studio

In caso di interruzione anticipata ai sensi dell'Art. 14.2: (a) la presente Convenzione sarà a sua volta interrotta; (b) lo Sperimentatore interromperà immediatamente l'arruolamento di soggetti nello Studio e si consulterà con lo Sponsor per pianificare il ritiro sicuro dei soggetti dallo Studio; (c) la CRO effettuerà un pagamento finale per le visite o i controlli realmente effettuati in forza della presente Convenzione negli importi specificati nell'Allegato A – Budget e Schema dei

of BeiGene and neither CRO/Payor nor BeiGene is responsible for any employee benefits, pensions, workers' compensation, withholding, or employment-related taxes as to the Institution or Institution's employees, or Investigator. The Investigator and all other Study Staff and Institution employees will be compensated by the Institution for work done on the Study, and will not be directly compensated by BeiGene or CRO/Payor for such work. No party is authorized or empowered to act as agent for any other party for any purpose and will not, on behalf of another party, enter into any contract, warranty or representation as to any matter. No party will be bound by the acts or conduct of any other party.

14 TERM & TERMINATION

14.1 Term

This Agreement will become effective on the date on which it is last signed by the Parties (the "**Effective Date**") and shall continue until completion of the Study or until terminated in accordance with this Section 16 "Term & Termination".

14.2 Termination

IQVIA and Sponsor may terminate this Agreement for any reason effective immediately upon written notice.

The Study may be terminated by any party immediately upon written notice to the other parties if necessary to protect the safety, health or welfare of Study Subjects. In addition, either Sponsor or Institution (the "**Non-Breaching Party**") may terminate this Agreement for a material breach of a provision of this Agreement by the other party (the "**Breaching Party**"), if such breach is not cured within thirty (30) days following the Breaching Party's receipt of written notice of such breach from the Non-Breaching Party. If any such breach is by Investigator, Institution shall qualify as the breaching party,

14.3 Effects of Termination or Study Completion

Upon an early termination under Section 16.2: (a) this Agreement will terminate; (b) Investigator will immediately stop enrolling subjects into the Study and confer with Sponsor to plan the safe withdrawal of subjects from the Study; (c) CRO shall make a final payment for visits or milestones properly performed pursuant to this Agreement in the amounts specified in Exhibit A – Budget & Payment Schedule; (d) any funds not due under the foregoing calculation but already

pagamenti; (d) eventuali fondi non dovuti ai sensi del precedente calcolo ma pagati dalla CRO all'Istituto saranno tempestivamente restituiti alla CRO; e (e) l'Istituto fornirà alla CRO e allo Sponsor, entro trenta (30) giorni dalla data di efficacia dell'interruzione, tutti i Dati dello Studio, incluse le CRF completate o parzialmente completate e i registri della deposizione del farmaco completati; (f) verranno restituiti o distrutti tutti i Prodotti in sperimentazione come da istruzioni dello Sponsor o della CRO a spese ragionevoli dello Sponsor; e (g) verranno restituite tutte le Informazioni Riservate ai sensi dell'Art. 3.4 della presente Convenzione. La data di completamento dello Studio sarà la data in cui lo Studio e gli obblighi dell'Istituto ai sensi degli Artt. 14.3(a), 14.3(d), 14.3(e) e 14.3(f) saranno completati. Entro trenta (30) giorni dall'interruzione della presente Convenzione, lo Sperimentatore dovrà inviare le relazioni scritte finali allo Sponsor come specificato nel Protocollo.

15. NOTIFICHE

Tutte le notifiche richieste o ammesse in forza della presente Convenzione dovranno pervenire per iscritto e dovranno essere inoltrate

- (xvii) di persona,
- (xviii) per posta certificata, con porto pagato e richiesta di avviso di ricezione,
- (xix) per documento inviato via e-mail in formato pdf/scansione o altro formato non editabile con report di conferma di avvenuta trasmissione, o
- (xx) a mezzo corriere espresso che garantisca la consegna entro la giornata successiva e produca una ricevuta, dette notifiche dovranno essere indirizzate:

paid by CRO to Institution will be promptly returned to CRO; and (e) Institution will furnish to CRO or Sponsor, within thirty (30) days of the effective date of termination, all Study Data, including completed or partially completed CRFs and completed drug deposition logs; (f) return or destroy all Investigational Product as directed by Sponsor or CRO and at Sponsor's reasonable cost, and (g) return or destroy all Confidential Information in accordance with Section 3.4 of this Agreement. The Study completion date shall be the date upon which the Study and Institution's obligations under Sections 14.3(a), 14.3(d), 14.3(e), and 14.3(f) are completed. Within thirty (30) days of termination of this Agreement, Investigator will submit final written reports to Sponsor as specified in the Protocol.

15 NOTICE

Any notices required or permitted to be given hereunder shall be given in writing and shall be delivered

- (xvii) in person,
- (xviii) by certified mail, postage prepaid, return receipt requested,
- (xix) by e-mail of .pdf/scan or other non-editable format notice with confirmed transmission report, or
- (xx) by a commercial overnight courier that guarantees next day delivery and provides a receipt, and such notices shall be addressed as follows:

A BeiGene:	Ragione sociale: BeiGene Ltd. Nome: BeiGene Ltd. c/o BeiGene USA Inc. Attenzione: Responsabile legale Indirizzo: 55 Cambridge Parkway, Suite 700W Cambridge, MA 02142 Tel.: +1 (781) 801-1800	To BeiGene:	Name: BeiGene, Ltd. c/o BeiGene USA, Inc. Attention: General Counsel Address: 55 Cambridge Parkway, Suite 700W Cambridge, MA 02142 Tel: +1 (781) 801-1800
IQVIA Alla CRO	Nome: Dr. Fabrizio Forini Indirizzo: Via Fabio Filzi 29 – 20124 Milano E a IQVIA Inc. Ufficio del Responsabile legale P.O. Box 13979 Research Triangle Park, North Carolina 27709-3979 Stati Uniti Attenzione: Responsabile legale Email: officeofgeneralcounsel@iqvia.com	To CRO	Name: Dr. Fabrizio Forini Address: Via Fabio Filzi 29 – 20124 Milano And to IQVIA Inc. Office of the General Counsel P.O. Box 13979 Research Triangle Park, North Carolina 27709-3979 USA Attention: General Counsel Email: officeofgeneralcounsel@iqvia.com
All'Istituto	Nome: Dr.ssa Maria Capalbo (Direttore Generale) Indirizzo: Piazzale Cinelli 4, 61121 Pesaro Tel.:	To Institution	Name: Dr.ssa Maria Capalbo (Direttore Generale) Address: Piazzale Cinelli 4, 61121 Pesaro Tel: /
Allo Sperimentatore	Nome: Dr Vincenzo Catalano Indirizzo: UOC Oncologia Via Lombroso, 61122 Pesaro Tel.: 0721 364001	To Investigator	Name: Dr Vincenzo Catalano Address: UOC Oncologia Via Lombroso, 61122 Pesaro Tel: 0721 364001

Le variazioni degli indirizzi di notifica sopra indicati devono essere effettuate per iscritto ai sensi del presente articolo e non richiedono un emendamento della presente Convenzione.

16. VARIE

16.1. Divulgazioni inevitabili; Trasparenza

L'Istituto e lo Sperimentatore prendono atto del fatto che BeiGene debba aderire agli obblighi di divulgazione previsti dalle leggi federali e statali e alle specifiche politiche di trasparenza che regolano la loro attività, inclusa la fornitura di relazioni ai governi e al pubblico relativi alle relazioni economiche o di altra natura con i fornitori di servizi sanitari. L'Istituto e lo Sperimentatore convengono che BeiGene potrebbe, a sua sola discrezione e come previsto dalla Legge applicabile, divulgare le

Changes to the notice addresses provided above may be done by written notice in accordance with this section and do not require an amendment of the this Agreement.

16 MISCELLANEOUS

16.1 Certain Disclosures; Transparency.

Institution and Investigator acknowledge that BeiGene is required to abide by federal and state disclosure laws and certain transparency policies governing their activities, including providing reports to the government and to the public concerning financial or other relationships with healthcare providers. Institution and Investigator agree that BeiGene may, in its sole discretion and in accordance with Applicable Law, disclose information about the Agreement and about the Study, including relating to any transfers of value

informazioni relative alla presente Convenzione e allo Studio, tra cui quelle relative ai trasferimenti di denaro previsti dalla presente Convenzione. L'Istituto e lo Sperimentatore accettano di fornire e informazioni ragionevolmente richieste a BeiGene per gli scopi di divulgazione. Qualora l'Istituto o lo Sperimentatore debbano divulgare in modo indipendente specifiche informazioni riguardanti lo Studio, tra cui quelle relative ai trasferimenti di denaro alla CRO ai sensi della presente Convenzione, l'Istituto e lo Sperimentatore divulgheranno tempestivamente e in modo accurato tali informazioni.

16.2 Intero Accordo

La presente Convenzione, inclusi i suoi Allegati, costituisce l'unico e completo accordo fra le Parti e sostituisce ogni e qualunque accordo, verbale e scritto, in relazione allo Studio. Eventuali emendamenti alla presente Convenzione saranno concordati per iscritto e firmati dalle Parti.

16.3 . Nessuna Rinuncia/Esecutorietà

La mancata applicazione di un termine della presente Convenzione non costituisce una rinuncia a detto termine.

L'eventuale rinuncia di una Parte ai diritti previsti dalla presente Convenzione sarà messa per iscritto e firmata da un rappresentante autorizzato della Parte rinunciante. In caso di parziale inapplicabilità della presente Convenzione, la parte restante della Convenzione rimarrà in vigore. La disposizione o le disposizioni invalidate o considerate illecite o inapplicabili verranno modificate e interpretate in modo da raggiungere gli obiettivi di tali disposizioni invalidate o considerate illecite o inapplicabili e l'intento delle Parti nei limiti previsti dalla Legge applicabile.

16.4. Cessione; Subappalto

La presente Convenzione sarà vincolante per le Parti, i loro successori e cessionari.

Il Centro non cederà o trasferirà qualsiasi diritto o obbligo in forza della presente Convenzione senza previa autorizzazione scritta di BeiGene. BeiGene potrà cedere o trasferire qualsiasi diritto o obbligo previsto dalla presente Convenzione senza il consenso scritto del Centro.

Con il previo consenso scritto di BeiGene in ogni caso, l'Istituto potrà subappaltare l'esecuzione di alcune delle sue attività ai sensi della presente Convenzione a soggetti terzi

pursuant to this Agreement. Institution and Investigator agree to supply information reasonably requested by BeiGene for disclosure purposes. To the extent that Institution or Investigator is independently obligated to disclose specific information concerning the Study, including relating to transfers of value from CRO pursuant to this Agreement, Institution and Investigator will make timely and accurate required disclosures.

16.2 Entire Agreement

This Agreement, including its Attachment(s), constitutes the sole and complete agreement between the Parties and replaces all other written and oral agreements relating to the Study. Any amendments to this agreement must be agreed in writing and signed by authorized representatives of the Parties.

16.3 No Waiver/Enforceability

Failure to enforce any term of this Agreement shall not constitute a waiver of such term.

Any waiver of a Party's rights under this Agreement must be in writing and signed by an authorized representative of the waiving Party. If any part of this Agreement is found to be unenforceable, the rest of this Agreement will remain in effect. The provision(s) found to be invalid, illegal or unenforceable shall be changed and interpreted so as to best accomplish the objectives of such invalid, illegal or unenforceable provisions and the intent of the Parties, within the limits of applicable law.

16.4 Assignment; Subcontracting

This Agreement shall be binding upon the Parties and their successors and assigns.

The Site shall not assign or transfer any rights or obligations under this Agreement without the written consent of eBeiGene. BeiGene may assign or transfer any rights or obligations under this Agreement without the written consent of the Site.

With BeiGene's prior written consent in each instance, Institution may subcontract the performance of certain of its activities under this Agreement to qualified third parties; *provided,*

qualificati a condizione che (a) tali soggetti terzi autorizzati eseguano le attività conformemente ai termini e alle condizioni della presente Convenzione; (b) l'Istituto si adoperi affinché tali soggetti terzi autorizzati siano vincolati ad operare in conformità ai termini della presente Convenzione; (c) l'Istituto rimanga responsabile per l'esecuzione da parte di tali soggetti terzi autorizzati; e (d) lo Sperimentatore e i co-sperimentatori non abbiano alcun interesse economico diretto o indiretto connesso a tali soggetti terzi autorizzati. Per fugare ogni dubbio, tutti i soggetti terzi autorizzati che sono coinvolti nell'esecuzione dello Studio sono inclusi nella definizione di Gruppo di ricerca.

16.5 Legge applicabile

La presente Convenzione e le eventuali controversie da essa derivanti o ad essa connesse saranno regolate e interpretate come previsto dalla legge italiana, indipendentemente da eventuali principi legali che richiederebbero l'applicazione della legge di un'altra giurisdizione.

In caso di controversia per qualsiasi questione, derivante da ovvero relativa alla presente convenzione, questa verrà, in prima istanza, definita in via amichevole.

Qualsiasi controversia di carattere giudiziale sarà devoluta alla sola ed esclusiva competenza del Foro di Pesaro, che le parti con il presente contratto accettano espressamente.

16.6 Sopravvivenza

I termini della presente Convenzione che contengono obblighi o diritti per cui è prevista la sopravvivenza alla conclusione dello Studio, sopravvivranno al completamento della presente Convenzione anche se non espressamente dichiarato nella presente scrittura.

In conformità agli artt. 1341 e 1342 del Codice Civile Italiano, le Parti dichiarano espressamente di aver compreso tutti i termini e le condizioni della convenzione di cui sopra e di approvarli, in particolare gli articoli 2, 15 e 18 inclusi.

**QUESTA PARTE È LASCIATA
INTENZIONALMENTE IN BIANCO**

that (a) such permitted third parties perform such activities in a manner consistent with the terms and conditions in this Agreement; (b) Institution causes such permitted third parties to be bound by and comply with the terms of this Agreement; (c) Institution remains liable for such permitted third parties' performance; and (d) neither Investigator nor any sub-investigator has any direct or indirect financial interest in any such permitted third parties. For the avoidance of doubt, all permitted third parties used to perform the Study are included in the definition of Study Staff.

16.5 Governing Law

This Agreement and any disputes arising out of or relating to this Agreement will be governed by, construed and interpreted in accordance with the internal laws of Italy, without regard to any choice of law principle that would require the application of the law of another jurisdiction.

In case of a dispute on any matter arising out of or relating to this Agreement, this will in the first instance be defined amicably.

Any dispute will be referred to the judicial character of the sole and exclusive responsibility of the Court of Pesaro, the parties expressly agree with this Agreement.

16.6 Survival

The terms of this Agreement that contain obligations or rights that extend beyond the completion of the Study shall survive termination or completion of this Agreement, even if not expressly stated herein.

As per articles 1341 e 1342 of the Italian Civil Code, the Parties declare expressly to have understood all terms and conditions of the agreement hereinabove and to approve them, in particular articles no. 2, 15 and 18 inclusive.

**THIS SECTION IS INTENTIONALLY
LEFT BLANK**

**RICONOSCIUTO E ACCETTATO DA
BEIGENE, LTD.**

Nella persona di: Dr. Fabrizio Forini

Titolo: _____

Firma: _____

Data: _____

**RICONOSCIUTO E ACCETTATO DA IQVIA
RDS ITALY SRL**

Nella persona di: Dr. Fabrizio Forini

Titolo: Il Procuratore

Firma: _____

Data: _____

**RICONOSCIUTO E ACCETTATO DA A.O.
Ospedali Riuniti Marche Nord**

*Nella persona di: Dott. Antonio Draisci (per il
Direttore Generale Dr.ssa Maria Capalbo)*

*Titolo (deve essere autorizzato alla firma per conto
dell'Istituto): Il Direttore Amministrativo*

Firma: _____

Data: _____

**PER ACCETTAZIONE DELLO
SPERIMENTATORE:**

Nome: Dr. Vincenzo Catalano

Firma: _____

Data: _____

**ACKNOWLEDGED AND AGREED BY
BEIGENE, LTD.**

By: Dr. Fabrizio Forini

Title: _____

Signature: _____

Date: _____

**ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA
RDS Italy Srl**

By: Dr. Fabrizio Forini

Title: The Attorney

Signature: _____

Date: _____

**ACKNOWLEDGED AND AGREED BY A.O.
Ospedali Riuniti Marche Nord**

*By: Dott. Antonio Draisci (on behalf of the General
Manager Dr. Maria Capalbo)*

*Title (must be authorized to sign on Institution's
behalf): Administrative Manager*

Signature: _____

Date: _____

FOR ACCEPTANCE BY THE INVESTIGATOR:

Name: Dr Vincenzo Catalano

Signature: _____

Date: _____

**ALLEGATO A
BUDGET E SCHEMA DEI PAGAMENTI**

A. DATI DEL BENEFICIARIO

Le Parti convengono che il beneficiario di seguito designato è il legittimo beneficiario per la presente Convenzione e che i pagamenti in forza della presente Convenzione saranno effettuati esclusivamente al seguente beneficiario (il "Beneficiario"):

BENEFICIARIO DEL CONTRATTO

Nome del Beneficiario (Deve corrispondere al nome riportato nel contratto)	Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord
Indirizzo del Beneficiario	Piazzale Cinelli 4 - 61121 Pesaro
P.IVA/C.F. (Il codice fiscale deve corrispondere esattamente al nome del beneficiario sopra indicato, ovvero all'esenzione fiscale se pertinente)	02432930416

Coordinate bancarie:

Nome della banca	UBI Banca Spa
Indirizzo della banca	Corso XI Settembre
Città della banca	Pesaro
Stato/Provincia della banca	Italia
Codice postale della banca	61121
Nazione della banca	Italia
Valuta del conto destinatario	Euro
IBAN	IT 34 C 03111 13310 000000028325
Codice Swift (8 o 11 caratteri)	BLOPIT22

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

**EXHIBIT A
BUDGET & PAYMENT SCHEDULE**

A. PAYEE DETAILS

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

Contract Payee

Payee Name (Must match name in the contract)	Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord
Payee Address	Piazzale Cinelli 4 - 61121 Pesaro
VAT/Tax ID (Tax ID must exactly match the payee name indicated above, or tax exempt when applicable)	02432930416

Banking Information

Bank Name	UBI Banca Spa
Bank Street	Corso XI Settembre
Bank City	Pesaro
Bank State/Province	Italia
Bank Postal Code	61121
Bank Country	Italia
Receiving Account Currency	EUR
IBAN	IT 34 C 03111 13310 000000028325
Swift Code (8 or 11 Characters)	BLOPIT22

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

Informazioni di contatto		Contact Information	
Nome del destinatario incaricato di inviare le fatture a DrugDev	Dott.ssa Manuela Manenti	Name of recipient sending invoices to DrugDev	Dott.ssa Manuela Manenti
Numero di telefono e indirizzo e-mail	0721 36 6219 manuela.manenti@ospedalimarchenord.it	Phone number & Email	0721 36 6219 manuela.manenti@ospedalimarchenord.it
Lingua preferita	Italiano	Language Preference	Italian
Nome del destinatario del pagamento che riceve notifiche e dettagli dello stesso	Dott.ssa Benedetta Giannotti	Name of payment recipient to receive payment notification and details	Dott.ssa Benedetta Giannotti
Numero di telefono e indirizzo e-mail	0721 366471 benedetta.giannotti@ospedalimarchenord.it	Phone number & Email	0721 366471 benedetta.giannotti@ospedalimarchenord.it
Lingua preferita	Italiano	Language Preference	Italian
<p>In caso di modifiche dei dati del conto corrente del Beneficiario, il Beneficiario dovrà informare la CRO/il Pagatore per iscritto. Le Parti convengono che in caso di modifiche ai dati del conto corrente che non implicano una modifica del beneficiario o del Paese in cui ha sede il conto corrente, non sia necessario apportare ulteriori emendamenti.</p> <p>I pagamenti a favore del centro verranno emessi da Drug Dev a nome di BeiGene.</p> <p>Le Parti riconoscono che l'Istituto è autorizzato a ricevere tutti i pagamenti per i servizi resi in forza della presente Convenzione.</p> <p>B. TERMINE DI PAGAMENTO Drug Dev effettuerà i pagamenti al Beneficiario con cadenza Trimestrale, sulla base delle visite completate per soggetto come evidenziato dalle CRF inviate e in conformità al budget allegato.</p> <p>Le violazioni importanti e invalidanti del Protocollo non sono pagabili in forza della presente Convenzione Eventuali spese o costi sostenuti dal Centro nell'esecuzione della presente Convenzione e non espressamente indicati come rimborsabili da IQVIA o BeiGene ai sensi della medesima (incluso il presente Budget e Schema dei pagamenti) saranno esclusivamente a carico del Centro.</p> <p>I pagamenti verranno effettuati solo per Soggetti dello Studio valutabili e idonei. Per soggetto idoneo</p>		<p>In case of changes in the Payee's bank details, Payee is obliged to inform CRO/Payor in writing. Parties agree that in case of changes in bank details which do not involve a change of payee or change of country location of bank account, no further amendments are required.</p> <p>Payments will be made to the site on BeiGene's behalf by Drug Dev.</p> <p>The Parties acknowledge that the Institution is authorized to receive all of the payments for the services performed under this Agreement.</p> <p>B. PAYMENT TERM Drug Dev will pay the Payee Quarterly, on a completed visit per subject basis as supported by submitted CRFs, in accordance with the attached budget.</p> <p>Major, disqualifying Protocol violations are not payable under this Agreement Any expense or cost incurred by Site in performing this Agreement that is not specifically designated as reimbursable by IQVIA or BeiGene under the Agreement (including this Budget and Payment Schedule) is Site's sole responsibility.</p> <p>Payments will only be made for evaluable, eligible Study Subjects. An eligible subject is one who meets</p>	

si intende un soggetto che soddisfa tutti i requisiti di inclusione e che non rientri in nessuno dei criteri di esclusione del Protocollo, che sia stato arruolato dallo Sperimentatore e di cui sia stato ottenuto il consenso informato. Per paziente valutabile si intende un paziente che abbia completato le procedure dello Studio adeguate e le valutazioni previste dal Protocollo, per cui le CRF sono state debitamente completate e inviate come previsto dal Protocollo.

Le fatture saranno pagabili entro 30 giorni dalla data di ricevimento da parte di DrugDev della fattura, inclusa qualsiasi documentazione di backup applicabile.

C. CONTESTAZIONI IN ORDINE AI PAGAMENTI

Eventuali contestazioni da parte del Centro in ordine al pagamento delle attività svolte in esecuzione dello Studio potranno essere effettuate entro 30 (trenta) giorni dal ricevimento dell'ultimo pagamento eseguito. Qualora la contabilità finale dello Studio dimostrasse eventuali pagamenti in eccesso all'Istituto, quest'ultimo rimborserà tali pagamenti in eccesso entro trenta (30) giorni dalla ricezione della notifica di pagamento in eccesso.

Tutti i pagamenti previsti ai sensi della presente scrittura saranno in € (Euro).

D. FATTURE

I pagamenti saranno emessi da DrugDev sulla base del budget, della frequenza di pagamento e dei termini di pagamento sopra descritti. I pagamenti verranno effettuati solo al ricevimento delle fatture corrispondenti, inclusa la documentazione di backup, nella valuta specificata, come descritto di seguito. Le fatture saranno pagabili entro 30 giorni dalla data di ricevimento da parte di DrugDev della fattura, inclusa qualsiasi documentazione di backup applicabile. Le fatture per eventuali pagamenti aggiuntivi a quelli indicati nel presente contratto (ad esempio, rimborsi aggiuntivi) devono essere inviati a DrugDev e approvati dallo sponsor.

Le fatture devono essere intestate a :

BeiGene, Ltd.
c/o Mourant Ozannes Corporate Services
(Cayman)
Limited, 94 Solaris Avenue, Camana Bay,
PO Box 1348
Grand Cayman KY1-1108, Cayman Islands

E dovranno essere spedite a
DrugDev Payments
210 Pentonville Rd, King Cross
London N1 9JY

all of the inclusion requirements and does not meet any of the exclusion criteria of the Protocol, who was enrolled by Investigator, and from whom informed consent has been obtained. An evaluable patient is one who has completed the appropriate Study procedures and evaluations as set forth in the Protocol for whom CRFs have been properly completed and submitted in accordance with the Protocol.

Invoices will be payable within 30 days from the date of receipt by DrugDev of the invoice, including any applicable back-up documentation.

C. PAYMENT DISPUTE

Site will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study. In the event that the final accounting for the Study identifies any overpayment made to the Institution, Institution shall refund said overpayment with thirty (30) days from the receipt notice of overpayment.

All payments required hereunder shall be made in € (Euro).

D. INVOICES

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

Invoices for any additional payments to those stated in this agreement (i.e., additional reimbursements) must also be sent to DrugDev and approved by sponsor.

Invoices to be billed to:

BeiGene, Ltd.
c/o Mourant Ozannes Corporate Services
(Cayman)
Limited, 94 Solaris Avenue, Camana Bay,
PO Box 1348
Grand Cayman KY1-1108, Cayman Islands.

Invoices to be sent to:
DrugDev Payments
210 Pentonville Rd, King Cross
London N1 9JY

United Kingdom
Email: support@drugdevglobal.com

Non soggetto ad IVA ai sensi dell'articolo 7 ter del DPR 633/1972

Le fatture dovranno essere stampate su carta intestate e contenere le seguenti informazioni:

- Nome dello SPERIMENTATORE
- Nome dello SPERIMENTATORE
- Data della fattura
- Numero della fattura
- Nome del beneficiario (deve corrispondere al Beneficiario riportato nel CT)
- Importo dovuto
- Descrizione completa dei servizi svolti
- Numero dello studio:
- Nome dello Sponsor

Tutte le richieste di informazioni relative a fatture e pagamenti devono essere inviate direttamente a DrugDev Payments all'indirizzo support@drugdevglobal.com, telefono: +1 (973) 659-6722, o mediante fax al +01 (610) 994-2784.

I pagamenti saranno effettuati su base trimestrale (nei mesi di gennaio, aprile, luglio e ottobre) previo ricevimento delle Fatture.

Le fatture non saranno registrate se non riporteranno il nome dello Sponsor, il numero di Protocollo, il nome dello Sperimentatore e il codice del Centro. Una volta controllate le fatture ricevute, il rimborso delle stesse sarà incluso nel successivo pagamento previsto per l'attività sui soggetti.

TARIFFE DEL CENTRO

D.1 COSTI DI AVVIAMENTO DELLO STUDIO

Un singolo pagamento di 1.035,00 € (Euro) a copertura delle spese amministrative di predisposizione (ad es., preparazione del documento necessario per il CE, completamento del questionario di fattibilità del Centro, partecipazione alle visite di qualifica e avvio del Centro, creazione/modifica di documenti originali, inventario/revisione delle forniture per lo Studio, attività preparatorie allo screening, ecc.) saranno fatturabili dall'Istituto in seguito all'esecuzione della presente Convenzione, all'approvazione di BeiGene della documentazione regolatoria dell'Istituto e all'approvazione da parte del CE.

United Kingdom
Email: support@drugdevglobal.com

Not subject to VAT pursuant to Article 7 ter of Presidential Decree 633/1972

Invoices should be printed on Institution/Site letterhead with the following information included:

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

All invoice and payment-related inquiries shall be addressed directly to DrugDev Payments at support@drugdevglobal.com, telephone +1 (973) 659-6722, or fax +01 (610) 994-2784

Payments will be processed on quarterly basis (January, April, July and October) upon receipt of Invoices.

Please note that invoices will not be processed unless they reference the Sponsor name, Protocol number and Investigator name and site number. After receipt and verification, reimbursement for invoices will be included with the next regularly scheduled payment for subject activity.

SITE FEES

D.1 STUDY START UP FEE

A one-time Study Start-Up payment of 1.035,00 € (Euro) covering the Study's administrative set-up costs (e.g. initial IRB document preparation, completion of site feasibility questionnaire, participation in site qualification and initiation visits, creation/modification of source documents, inventory/review of study supplies, prescreening activities, etc.) shall be invoiceable by Institution upon the execution of this Agreement, BeiGene's approval of Institution's regulatory documents and IRB/EC approval.

D.2 COMITATO ETICO INDIPENDENTE

I costi del CEI saranno rimborsati come spese aggiuntive alla ricezione di una fattura e non sono inclusi nel Budget allegato. Qualsiasi successiva presentazione o rinnovo, con l'approvazione della CRO/del Pagatore e di BeiGene, verrà rimborsata alla ricezione della fattura.

D.3 COSTI CONDIZIONALI/NON PROGRAMMATI/FATTURABILI

I costi delle procedure mediche (procedure condizionali/non programmati/fatturabili) non sono inclusi nella remunerazione delle VISITE e, ove previsto dal Protocollo, saranno rimborsati per gli importi indicati. Una fattura originale, emessa come descritto nei termini della presente Convenzione, deve essere inviata alla CRO/al Pagatore al fine di essere accettata per il pagamento, unitamente alle informazioni aggiuntive eventualmente richieste dalla CRO/dal Pagatore per la debita documentazione della procedura. I numeri dei soggetti e la data della procedura devono comparire sulla fattura originale.

Le visite non programmate verranno pagate in base alle procedure completate. Il pagamento per le visite non programmate verrà rimborsato nell'importo indicato nella tabella delle procedure condizionali di seguito [che include spese generali istituzionali], al ricevimento delle fatture giustificative. I numeri degli oggetti e la data della procedura devono essere inclusi in una fattura originale

La revisione e approvazione si baserà sulle procedure e attività del soggetto inserite sull'EDC.

Procedure fatturabili, non programmate, condizionali	Importo	Frequenza
ECG con interpretazione e refertazione	€ 35,00	Ciclo 1 e cicli successivi, come da indicazione clinica
Esame dell'acuità visiva	€ 54,00	Screening e successivamente ogni 5 Cicli; FINE TRATTAMENTO (EOT) o Follow-up di Sicurezza

D.2 INDEPENDENT ETHICS COMMITTEES ("IECs") PAYMENTS

IEC costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of invoice and are not included in the attached Budget. Any subsequent re-submissions or renewals, upon approval by CRO/Payor and BeiGene, will be reimbursed upon receipt of invoice.

D.3 CONDITIONAL/UNSCHEDULED/INVOICEABLE COSTS

The costs of medical procedures (conditional/unscheduled/Invoiceable procedures) are not included in the remuneration of VISITS and where it may be required by the Protocol, will be reimbursed in the amounts as indicated. To be eligible for payment an original invoice, issued under the terms of this Agreement, must be submitted to CRO/Payor along with any additional information which may be requested by CRO/Payer to appropriately document the procedure. Subject numbers and date of procedure must be included on an original invoice.

Unscheduled visits will be paid based upon completed procedures. Payment for unscheduled visits will be reimbursed in the amount listed in the Conditional Procedures table below [which includes institutional overhead], upon receipt of supporting invoices. Subject numbers and procedure date must be included on an original invoice.

Review and approval will be based on subject procedures activities that have been entered in EDC.

Procedures	Costs (including overhead)	Note
ECG with Interpretation & Report	€ 35,00	Cycle 1 and Subsequent Cycles as clinically indicated
Visual Acuity Test	€ 54,00	Scrng, & every 5 Cycles thereafter; *EOT or Sfty f/u

Tomografia a coerenza ottica	€ 78,00	Screening e successivamente ogni 5 Cicli; FINE TRATTAMENTO (EOT) o Follow-up di Sicurezza	Optical coherence tomography	€ 78,00	Scrng, & every 5 Cycles thereafter; *EOT or Sfty f/u
Valutazione oftalmologica	€ 533,00	Screening e successivamente ogni 5 Cicli; FINE TRATTAMENTO (EOT) o Follow-up di Sicurezza	Ophthalmologica l Assessment	€ 533,00	Scrng, & every 5 Cycles thereafter; *EOT or Sfty f/u
Visita breve con segni vitali	€ 25,00		Brief Visit w/ Vitals	€ 25,00	
Stato prestazionale ECOG	€ 14,00		ECOG Performance Status	€ 14,00	
Eventi avversi	€ 8,00		Adverse Events	€ 8,00	
Revisione farmaci concomitanti	€ 20,00		Review Concomitant medications	€ 20,00	
Test di funzionalità polmonare	€ 75,00		Pulmonary function tests	€ 75,00	
EORTC-QLQ-C30	€ 26,00		EORTC-QLQ-C30	€ 26,00	
EuroQol; EQ-5D-5L	€ 14,00		EuroQol; EQ-5D-5L	€ 14,00	
EORTC-QLQ-STO22	€ 15,00		EORTC-QLQ-STO22	€ 15,00	
Tariffa del medico per visita	€ 72,00	Durante visite non programmate, sole se applicabile	Physician's Fees per visit	€ 72,00	During Unscheduled visits, as applicable only
Infermiere dello Studio per visita	€ 74,00	Durante visite non programmate, sole se applicabile	Study Nurse per Visit	€ 74,00	During Unscheduled visits, as applicable only
Tariffa del Coordinatore dello Studio per visita	€ 41,00	Durante visite non programmate, sole se applicabile	Study Coordinator Fee per Visit	€ 41,00	During Unscheduled visits, as applicable only
Inserimento Dati	€ 43,00	Durante visite non programmate, sole se applicabile	Data Entry	€ 43,00	During Unscheduled visits, as applicable only

Eventi avversi seri (SAE)	€ 19,00		SAE (Serious Adverse Events) - Per Event	€ 19,00	Unit cost covers from start to end
Creatinichinasi MB (CK-MB) Solo Frazione	€ 25,00	Se richiesto	CK-MB Fraction Only	€ 25,00	As required
Troponina, quantitativa	€ 32,00	Se richiesto	Troponin, quantitative	€ 32,00	As required
Gravidanza			Pregnancy		
Test di gravidanza sulle urine	€ 10,00		Urine Pregnancy Test	€ 10,00	
Test di gravidanza su siero	€ 14,00		Serum Pregnancy Test	€ 14,00	
Laboratorio centrale			Central Lab		
Preparazione e/o spedizione di campionial laboratorio centrale	€ 28,00		Lab handling and/or shipping of specimen for Central Lab	€ 28,00	
Estrazione di sangue di routine (include ematologia, chimica, test di funzionalità tiroidee, coagulazione, test HBV / HVC)	€ 38,00		Routine Blood Draw (includes Hematology, Chemistry, Thyroid Function Tests, Coagulation, HBV/HVC tests)	€ 38,00	
Prelio complesso (include Anticorpi e PK)	€ 60,00	Solo ciclo 17	Complex Blood Draw (includes Antibodies and PK)	€ 60,00	Cycle 17 Only
Laboratorio locale - verrà pagato se richiesto			Local Lab - Will be paid if required		
Ematologia	€ 28,00		Hematology	€ 28,00	
Ematochimica	€ 30,00		Serum Chemistry	€ 30,00	
Coagulazione - PT, PTT, INR	€ 39,00		Coagulation - PT, PTT, INR	€ 39,00	
Analisi delle urine	€ 28,00		Urinalysis	€ 28,00	
Test funzionale della tiroide (FT3, FT4 e TSH)	€ 66,00		Thyroid Function Tests (FT3, FT4 and TSH)	€ 66,00	
Test HBV/HCV: anticorpi anti-core dell'epatite B - HBsAg	€ 16,00		HBV/HCV Tests: Hep B Core Antibody-HBsAg	€ 16,00	

Test HBV/HCV: anticorpi anti-core dell'epatite B - HBcAb	€ 26,00		HBV/HCV Tests: Hep B Core Antibody-HBcAb	€ 26,00	
Test HBV/HCV: anticorpi anti-core dell'epatite B – antigene di superficie - – HbsAb	€ 24,00		HBV/HCV Tests: Hep B Surface Ab - HBsAb	€ 24,00	
Test HBV/HCV: anticorpi anti-core dell'epatite C - HCVAb	€ 30,00		HBV/HCV Tests: Hepatitis C Antibody HCVAb	€ 30,00	
Test HBV e HCV: carica virale	€ 142,00		HBV and HCV Tests: Viral Load	€ 142,00	
Biopsia di tessuto tumorale			Tumor Biopsy		
Biopsia incisionale (tessuto tumorale fresco, in assenza di tessuto archiviato)	€ 42,00		Punch Biopsy (Fresh if no Archival tumor tissue)	€ 42,00	
biopsia incisionale (ogni lesione aggiuntiva)	€ 93,00		Punch Biopsy; Each Additional Lesion	€ 93,00	
Tessuto tumorale archiviato	€ 12,00		Archival tumor tissue	€ 12,00	
Diagnostica radiografica per immagini			Radiographic Imaging		
Criteri di risposta tumorale, OMS RECIST	€ 158,00		Tumor Response Criteria, RECIST WHO	€ 158,00	
RMI cerebrale con mezzo di contrasto	€ 525,00		MRI Brain w/ Contrast	€ 525,00	
RMI cerebrale senza contrasto	€ 902,00		MRI Brain w/o Contrast	€ 902,00	
RMI cerebrale - interpretazione e refertazione	€ 287,00		MRI Brain-interpretation and report	€ 287,00	
RMI addominale con contrasto	€ 700,00		MRI of Abdomen w Contrast	€ 700,00	

RMI addominale senza contrasto	€ 1.118,00		MRI of Abdomen w/o Contrast	€ 1.118,00	
RMI della pelvi con contrasto	€ 700,00		MRI of Pelvis w Contrast	€ 700,00	
RMI della pelvi senza contrasto	€ 688,00		MRI of Pelvis w/o Contrast	€ 688,00	
RMI Addome/pelvi - interpretazione e refertazione	€ 273,00		MRI Abdomen/Pelvis -interpretation and report	€ 273,00	
RMI del torace con contrasto	€ 729,00		MRI Chest w/ Contrast	€ 729,00	
RMI del torace senza contrasto	€ 1.287,00		MRI Chest w/o Contrast	€ 1.287,00	
RMI del torace interpretazione e refertazione	€ 263,00		MRI Chest interpretation and report	€ 263,00	
RMI del collo con contrasto	€ 700,00		MRI Neck w/ Contrast	€ 700,00	
RMI del collo senza contrasto	€ 1.086,00		MRI Neck w/o Contrast	€ 1.086,00	
TAC cranica o cerebrale con contrasto	€ 501,00		CT Brain or Head w/ Contrast	€ 501,00	
TAC cranica o cerebrale senza contrasto	€ 411,00		CT Brain or Head w/o Contrast	€ 411,00	
TAC cranica o cerebrale, interpretazione e refertazione	€ 186,00		CT Brain or Head interpretation and report	€ 186,00	
TAC - Addome e pelvi con contrasto	€ 520,00		CT Scan - Abdomen and Pelvis w/ Contrast	€ 520,00	
TAC - Addome e pelvi senza contrasto	€ 450,00		CT Scan - Abdomen and Pelvis w/o Contrast	€ 450,00	
TAC - Addome e pelvi, interpretazione e refertazione	€ 121,00		CT Scan - Abdomen and Pelvis interpretation and report	€ 121,00	
TAC - Torace con contrasto	€ 375,00		CT Scan - Chest w/ Contrast	€ 375,00	
TAC - Torace senza contrasto	€ 450,00		CT Scan - Chest w/o Contrast	€ 450,00	

TAC del torace, solo interpretazione	€ 124,00		Chest CT Scan Interpretation Only	€ 124,00	
TAC del collo con contrasto	€ 520,00		CT Neck w/ Contrast	€ 520,00	
TAC del collo senza contrasto	€ 150,00		CT Neck w/o Contrast	€ 150,00	
Scintigrafia ossea	€ 250,00		Bone Scan	€ 250,00	
PET corpo intero	€ 720,00		Whole Body PET Scan	€ 720,00	
PET corpo intero; interpretazione e refertazione	€ 316,00		Whole Body PET; Interp & Report	€ 316,00	

E. FALLIMENTI ALLO SCREENING

Un fallimento dello screening si verifica quando un Soggetto che ha firmato il modulo di consenso informato e completato lo screening, non abbia superato tale fase a causa dei criteri inclusione/esclusione e non sarà randomizzato nel periodo di trattamento attivo per la non aderenza a tali criteri di esclusione/inclusione come descritto nel Protocollo.

Il rimborso per i fallimenti allo screening sarà effettuato nell'importo indicato alla visita di screening del budget allegato, e non dovrà superare un (01) fallimento allo screening pagato per tre (3) soggetti randomizzati, fino ad un massimo di tre (3) fallimenti allo screening. Qualsiasi ulteriore fallimento allo screening sarà soggetto all'approvazione dello Sponsor.

Per avere diritto al rimborso di una visita di screening, le pagine di CRF di screening completate devono essere inviate alla CRO/al Pagatore unitamente a tutte le ulteriori informazioni che la CRO/il Pagatore potrà richiedere per documentare in modo appropriato le procedure di screening dei soggetti.

F. SOSPENSIONE O INTERRUZIONE ANTICIPATA

Il rimborso per la sospensione o interruzione anticipata dei soggetti sarà calcolato in modo proporzionale in base al numero di visite completate confermate.

E. SCREENING FAILURE

A screen failure is a Subject who signs the informed consent form and completes screening but fails under inclusion/exclusion criteria and will not be randomized into the active treatment period due to failure to meet the inclusion/exclusion criteria as specified in the Protocol.

Reimbursement for screen failures will be at the amount indicated on the screening visit of the attached budget, not to exceed one (01) screen failure paid per three (03) subject(s) randomized, up to a maximum of three (3) screen failure(s). Any additional screen failures will require Sponsor's approval.

To be eligible for reimbursement of a screening visit, completed screening CRF pages must be submitted to CRO/Payor along with any additional information, which may be requested by CRO/Payor to appropriately document the subject screening procedures.

F. DISCONTINUED OR EARLY TERMINATION

Reimbursement for discontinued or early termination subjects will be prorated based on the number of confirmed completed visits.

G.COSTO PER SOGGETTO DELLO STUDIO**Dettaglio pagamenti per Soggetto**

Visita dello Studio	Importo in Euro Spese generali incluse
Screening	€ 863,00
Ciclo 1 Giorno 1	€ 592,00
Ciclo 1 Giorno 8	€ 203,00
Ciclo 1 Giorno 15	€ 203,00
Ciclo 2 Giorno 1	€ 562,00
Ciclo 2 Giorno 8	€ 203,00
Ciclo 2 Giorno 15	€ 203,00
Ciclo 3 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 3 Giorno 8	€ 258,00
Ciclo 3 Giorno 15	€ 258,00
Ciclo 4 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 5 Giorno 1	€ 592,00
Ciclo 6 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 7 Giorno 1	€ 447,00
Ciclo 8 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 9 Giorno 1	€ 507,00
Ciclo 10 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 11 Giorno 1	€ 447,00
Ciclo 12 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 13 Giorno 1	€ 447,00
Ciclo 14 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 15 Giorno 1	€ 447,00
Ciclo 16 Giorno 1	€ 502,00
Ciclo 17 Giorno 1 (e oltre*)	€ 447,00
Fine del trattamento	€ 346,00
Importo totale (Screening – Ciclo 17 e Fine del trattamento)	€ 11.041,00

Follow-up di sicurezza in clinica o al telefono (30, 60, 90 ±7 giorni dall'ultima dose)

Follow-Up di sicurezza (in Clinica)	€ 367,00
Follow-Up di sicurezza (al telefono)	€ 90,00

Follow-up di sopravvivenza (ogni 3 mesi)**	€ 70,00
--	---------

* IL CICLO 18 E SUCCESSIVI SARANNO RETRIBUITI PER € 447,00
 ** LE VISITE DI FOLLOW UP DI SOPRAVVIVENZA NON SONO INCLUSE NELL'IMPORTO TOTALE PER PAZIENTE

G. COST PER SUBJECT STUDY**Per-Subject Payment Detail**

Study visit	Amount in Euro including overhead
Screening	€ 863,00
Cycle 1 Day 1	€ 592,00
Cycle 1 Day 8	€ 203,00
Cycle 1 Day 15	€ 203,00
Cycle 2 Day 1	€ 562,00
Cycle 2 Day 8	€ 203,00
Cycle 2 Day 15	€ 203,00
Cycle 3 Day 1	€ 502,00
Cycle 3 Day 8	€ 258,00
Cycle 3 Day 15	€ 258,00
Cycle 4 Day 1	€ 502,00
Cycle 5 Day 1	€ 592,00
Cycle 6 Day 1	€ 502,00
Cycle 7 Day 1	€ 447,00
Cycle 8 Day 1	€ 502,00
Cycle 9 Day 1	€ 507,00
Cycle 10 Day 1	€ 502,00
Cycle 11 Day 1	€ 447,00
Cycle 12 Day 1	€ 502,00
Cycle 13 Day 1	€ 447,00
Cycle 14 Day 1	€ 502,00
Cycle 15 Day 1	€ 447,00
Cycle 16 Day 1	€ 502,00
Cycle 17 Day 1 (and beyond*)	€ 447,00
End of Treatment	€ 346,00
Total Amount (Screening – Cycle 17 and EOT)	€ 11.041,00

In Clinic or Phone Call Safety Follow-up (30, 60, 90 ± 7 Days After Last Dose)

Safety Follow-Up (In Clinic)	€ 367,00
Safety Follow-Up (Phone Call)	€ 90,00

Survival Follow-up (Every 3 Months)**	€ 70,00
---------------------------------------	---------

* CYCLE 18 AND SUBSEQUENT WILL BE PAID AT € 447,00
 **SURVIVAL FOLLOW UP VISITS ARE NOT INCLUDED IN THE TOTAL AMOUNT PER PATIENT

In caso di pagamenti in eccesso lo Sponsor o la CRO/il Pagatore informeranno il Centro del pagamento in eccesso e il Centro rimborserà tempestivamente lo Sponsor o la CRO/il Pagatore.

Le variazioni dell'indirizzo di fatturazione o delle istruzioni sopra fornite saranno comunicate per iscritto ai sensi dell'Art. 17 della Convenzione e non richiedono un emendamento della presente Convenzione.

Non soggetto ad IVA ai sensi dell'articolo 7 ter del DPR 633/1972

Tutti i pagamenti per il presente Studio in conformità al budget allegato saranno effettuati dalla CRO/il Pagatore mediante bonifico bancario.

**NON SARANNO PRESE IN
CONSIDERAZIONE ULTERIORI
RICHIESTE DI FINANZIAMENTO**

Nel caso in cui sia stato individuato un pagamento in eccesso, lo Sponsor o la CRO/il Pagante riferirà al Centro il pagamento in eccesso e il Centro dovrà prontamente rimborsare lo Sponsor o la CRO/il Pagante.

Modifiche all'indirizzo di fatturazione o alle istruzioni fornite sopra possono essere effettuate tramite avviso scritto in conformità alla Sezione 15 dell'Accordo e non richiedono un emendamento dell'Accordo.

**ALLEGATO B
LETTERA DI INCARICO**
[DA ALLEGARE]

**ALLEGATO C
CERTIFICATO DI ISCRIZIONE ALLA
CAMERA DI COMMERCIO**
[DA ALLEGARE]

In the event an overpayment has been identified, Sponsor or CRO/Payor will notify Site of the overpayment and Site shall promptly reimburse Sponsor or CRO/Payor.

Changes to the invoicing address or instructions provided above may be done by written notice in accordance with Section 17 of the Agreement and do not require an amendment of the Agreement.

Not subject to VAT pursuant to Article 7 ter of Presidential Decree 633/1972

All payments for this Study in accordance with the attached budget will be paid by CRO/Payor by wire transfer.

**NO OTHER ADDITIONAL FUNDING
REQUESTS WILL BE CONSIDERED**

In the event an overpayment has been identified, Sponsor or CRO/Payor will notify Site of the overpayment and Site shall promptly reimburse Sponsor or CRO/Payor.

Changes to the invoicing address or instructions provided above may be done by written notice in accordance with Section 15 of the Agreement and do not require an amendment of the Agreement.

**ATTACHMENT B
LETTER OF DELEGATION**
[TO BE INCLUDED]

**ATTACHMENT C
CERTIFICATION OF INCORPORATION ISSUED BY
THE RELEVANT CHAMBER OF COMMERCE**
[TO BE INCLUDED]