



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Deliberazione del Direttore Generale N. 267 del 07/10/2020

Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO

Oggetto: Studio osservazionale no-profit: “Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula (niraparib)” – Numero Protocollo 3000-04-001 – Provvedimenti.

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 08/10/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Angela Anneschiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Tommaso Sgueglia - COMITATO ETICO

Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI, il funzionario Mauro Ottaiano

Oggetto: Studio osservazionale no-profit: "Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula (niraparib)" – Numero Protocollo 3000-04-001 – Provvedimenti.

**UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE ALLA SEGRETERIA CENTRALE
DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

Premesso

- **che** la Giunta Regionale della Campania con deliberazione n.16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: "Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 – Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania", pubblicata sul BURC n.7 del 27/01/2014, ha individuato il "Comitato Etico Campania Nord" quale competente per le attività di sperimentazione e ricerca biomedica a cui fanno riferimento le Aziende Sanitarie Locali di Avellino, Benevento e Caserta, le Case di Cura del territorio di competenza, le Aziende Ospedaliere di Rilievo Nazionale "San Giuseppe Moscati" di Avellino, "Gaetano Rummo" di Benevento e "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta;

Preso atto

- **che** con deliberazioni n.478 del 11 luglio 2014, n.632 del 10 ottobre 2014 e n.670 del 14 agosto 2017, tutte dell'A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati" di Avellino, è stato istituito e rinnovato il "Comitato Etico Campania Nord", con sede presso la stessa A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati" di Avellino;
- **che** questa Azienda con deliberazione n.330 del 13 novembre 2014 ha proceduto alla ratifica della costituzione e della sede del succitato comitato;

Vista

- la richiesta della CRO – Syneos Health Italy S.R.L. – 21047 Saronno (VA) Vicolo del Caldo 36 -, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, acquisita al protocollo di

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

quest'Azienda con segnature n. 797/E del 10.01.2020, per l'effettuazione dello Studio osservazionale no-profit dal titolo “Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula (niraparib)” – Numero Protocollo 3000-04-001, che individua il Dr Giacinto Turitto – Dirigente medico Unità Operativa Complessa Oncologia Medica - quale Sperimentatore;

Acquisiti

- il prescritto parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, espresso nella Seduta del 11.03.2020 - Registro CECN/1201, rimesso a quest'Azienda a mezzo mail dall'USC di Avellino in data 13.03.2020, relativo allo Studio in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione dello studio, resa dal Dr Giacinto Turitto e acquisita con Prot n. 27294/i del 18.09.2020, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del Contratto di conduzione dello Studio, pervenuto dalla CRO e acquisito con Prot. n. 22825/E del 24.07.2020, firmato dallo Sperimentatore locale in data 31.07.2020;

Preso atto

- che per lo studio de quo e per le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest'Azienda;

Considerato

- **che** il citato Comitato, avendo accertato che gli adempimenti di carattere etico-amministrativi, connessi alla corretta conduzione dello studio in oggetto, sono stati formalmente assicurati, ha, unanimemente, espresso parere positivo in merito alle valutazioni etiche, riferite alle dichiarazioni di Helsinki, nonché, ove applicabili, alle raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica ed, altresì, alla valutazione scientifico-metodologica della sperimentazione, facendo riferimento alle norme di Good Clinical Practice, per le sperimentazioni dei medicinali, alla bibliografia esistente sull'argomento, come da verbale regolarmente sottoscritto dai membri partecipanti, agli atti dell'Ufficio Segreteria Centrale del Comitato medesimo;

Ritenuto

- di dover provvedere ad autorizzare il Dr Giacinto Turitto – Dirigente medico Unità Operativa Complessa Oncologia Medica, ad effettuare lo Studio osservazionale no-profit dal titolo “Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula (niraparib)” – Numero Protocollo 3000-04-001;

Attestata

la legittimità della presente proposta, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

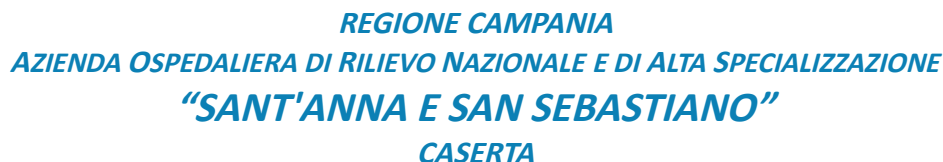
1. di autorizzare il Dr Giacinto Turitto, Dirigente medico Unità Operativa Complessa Oncologia Medica, ad effettuare lo studio osservazionale no-profit dal titolo “Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula (niraparib)” – Numero Protocollo 3000-04-001;
2. di approvare il Contratto di conduzione dello Studio, già sottoscritto dallo Sperimentatore locale;
3. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per l’Azienda Ospedaliera Sant’Anna e San Sebastiano;
4. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Oncologia Medica, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria e alla UOC Farmacia;
5. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, stante il rallentamento delle procedure autorizzative imputabile alla situazione emergenziale determinata dal SARS CoV-2.

Il Referente Qualificato (RQ) A.O.R.N. Caserta

Dr..Tommaso Sgueglia

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



nominato con D.P.G.R.C. n. 76 del 10/06/2020
insediatosi giusta deliberazione n. 1 del 11/06/2020

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

Registered Office
Syneos Health Italy S.R.L.

Società con unico socio – Cap. Soc. EUR 119.500,00 i.v.
C.F. P.IVA-VAT IT/Iscrizione Registro Imprese di Varese
n. 12110530156 – R.E.A. VA 340557

Sede Legale ed Amministrativa: Vicolo del Caldo, 36, 21047 Saronno (VA), Italia

Soggetta a direzione e coordinamento da parte di Syneos Health, Inc. ai sensi degli art 2497 e 2497 bis c.c.

PEC: syneoshealthitalysrl@legalmail.it

A.O.C. UDC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0000797/E Data: 13/01/2020 13:10
Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
Classifica:



Spett.le Comitato Etico Campania Nord

Per la Sperimentazione e la Ricerca Biomedica

A.O. "San Giuseppe Moscati" di Avellino

Contrada Amoretta

Città Ospedaliera- Pal Uffici

83100 Avellino

Cc. **Dott. Giacinto Turitto**

U.O.C. ONCOLOGIA MEDICA

A.O. di Caserta

Sant'Anna e San Sebastiano

Via F. Palasciano

81100 Caserta

Saronno, 17 ottobre 2019

Oggetto: Richiesta di autorizzazione per uno Studio Osservazionale

Oggetto	Presentazione iniziale di domanda di studio non interventistico
Numero Protocollo	3000-04-001
Titolo Protocollo	Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula® (niraparib)
Richiedente	Syneos Health Italy S.R.L.
Sponsor	TESARO, Inc. 1000 Winter St Waltham, MA 02451 Stati Uniti
Centro Coordinatore	Prof. Pierfranco Conte Istituto Oncologico Veneto IRCCS

La scrivente Syneos Health Italy S.R.L., con sede legale in Vicolo del Caldo 36 – 21047 Saronno (VA), per conto di **Tesaro, Inc.** (Sponsor) chiede a codesto Comitato Etico l'approvazione a condurre lo studio in oggetto, presso "**U.O.C. Oncologia Medica**" sotto la responsabilità del **Dott. Giacinto Turitto** (di seguito "Sperimentatore") come Sperimentatore principale.

A corredo della presente domanda s'invia la seguente documentazione:

- Dichiarazione di Natura Osservazionale dello Studio
- Ricevuta del versamento della tariffa di Euro 2,002.00 indicante i riferimenti della sperimentazione (Codice Protocollo 3000-04-001)

La scrivente dichiara:

Lo studio non interventistico proposto, 3000-04-001, ha lo scopo di determinare il rischio di sviluppare sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia mieloide acuta (LMA) e altri tumori maligni primari secondari (SPM) nei pazienti in che ricevono niraparib nel contesto clinico di routine.

SMD/LMA e altri SPM sono stati osservati nel contesto di trattamenti con inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP), come niraparib. Il meccanismo di azione dell'inibizione di PARP suggerisce che vi potrebbe essere un rischio associato all'uso di inibitori della PARP. Pertanto, la valutazione specifica di questo rischio potenziale è stata inclusa nel Risk Management Plan per niraparib.

Per caratterizzare meglio i rischi di sviluppo di SMD/LMA e SPM associati al trattamento con niraparib, è stato concordato uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) in pazienti che ricevono il trattamento di mantenimento con niraparib con l'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency, EMA)/il Comitato per i medicinali per uso umano.

Il PASS sarà condotto come studio prospettico, non interventistico, a braccio singolo, e comprenderà pazienti che hanno ricevuto o stanno ricevendo niraparib attraverso il Programma di Accesso Allargato (EAP) europeo e pazienti che lo ricevono nella pratica clinica di routine.

Numero di soggetti e paesi coinvolti:

Per lo studio non interventistico proposto 3000-04-001, i pazienti verranno arruolati in 5 Paesi europei (Germania, Olanda, Francia, Italia e Spagna), in ciascuno dei quali il trattamento con niraparib sarà stato approvato ai fini del rimborso entro l'inizio dell'arruolamento locale. Per raggiungere l'obiettivo prefissato in termini di raccolta dati entro 5 anni, saranno coinvolti in totale 100-120 centri.

Razionale:

Zejula® (niraparib) è un inibitore della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP). La decisione di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata adottata dalla Commissione europea il 16 novembre 2017 con l'indicazione di monoterapia per il trattamento di mantenimento dei pazienti adulti affetti da carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che presentano risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. La dose raccomandata per Zejula® è di tre capsule rigide da 100 mg una volta al giorno, equivalente a una dose totale giornaliera di 300 mg.

La sindrome mielodisplastica (SMD)/Leucemia mieloide acuta (LMA) e altri tumori maligni primari secondari (SPM) sono stati identificati come importanti rischi potenziali del trattamento con gli inibitori di PARP a causa del meccanismo d'azione degli inibitori di PARP che ostacola la riparazione dell'escissione di base. Questi rischi sono inclusi come ulteriori attività di farmacovigilanza nel Piano di gestione dei rischi di niraparib.

Per caratterizzare meglio i rischi di sviluppo di SMD/LMA e SPM associati al trattamento con niraparib, è stato concordato uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) in pazienti che ricevono il trattamento di mantenimento con niraparib con l'Agenzia europea per i medicinali (EMA)/il Comitato per i medicinali per uso umano.

Obiettivi primari:

Stimare l'incidenza di SMD/LMA in una coorte di pazienti adulti affetti da carcinoma ovarico ricorrente che ricevono o hanno ricevuto niraparib in base alle linee guida della scheda delle caratteristiche del prodotto UE.

Obiettivi secondari:

Stimare l'incidenza di SPM nella stessa coorte.

Aspetti Etici: in conformità alle disposizioni della Dichiarazione di Helsinki e successive modifiche, alle norme di buona pratica clinica e alla normativa vigente, ad ogni paziente verrà chiesto di firmare un Modulo di Consenso per accettare tutti gli aspetti dello studio contenuti nella Scheda Informativa per il paziente e la conseguente espressione della volontà

di partecipare allo studio. Il personale medico dello studio spiegherà debitamente ai soggetti le informazioni contenute nella scheda e si assicurerà che il modulo di consenso sia firmato e datato correttamente da tutte le parti coinvolte prima di eseguire qualsiasi procedura prevista dal protocollo.

Oneri del Comitato Etico: per conto dello Sponsor, Syneos ha pagato gli oneri di valutazione al CE mediante bonifico bancario per l'emissione del parere e, inoltre, corrisponderà al CE un'indennità per la valutazione di qualsiasi modifica sostanziale.

La fattura relativa al pagamento degli oneri del Comitato Etico dovrà essere intestata ed inviata a:

Syneos Health UK Limited
Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road
Farnborough - Hampshire
GU14 7BF
United Kingdom
VAT No: GB 806 650 142

Aspetti generali: il centro avvierà lo studio dopo avere ottenuto il parere favorevole del comitato etico, la cui decisione all'autorizzazione verrà emessa in conformità alle leggi in vigore e dopo avere stipulato un accordo tra i contraenti, laddove l'agenzia italiana del farmaco non abbia comunicato eventuali obiezioni motivate entro i termini previsti dalla normativa italiana.

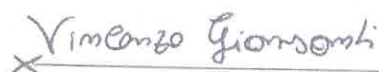
Syneos per conto dello Sponsor invierà inoltre al comitato etico e allo sperimentatore eventuali future modifiche al protocollo o aggiornamenti relativi all'oggetto dello studio, oltre a qualsiasi documentazione ufficiale riguardante lo studio, così come una copia della relazione finale o della pubblicazione pertinente.

Confidiamo che le informazioni fornite siano sufficienti e soddisfino tutti i requisiti normativi. Tuttavia, qualora dovessero rendersi necessarie ulteriori informazioni, non esiti a contattarmi ai recapiti riportati di seguito. I documenti dello studio sono descritti in dettaglio nell'appendice di seguito.

Restiamo a Sua disposizione qualora necessiti di ulteriori informazioni.

Syneos Health Italy S.R.L.
Vicolo Del Caldo, 36
21047 Saronno (VA)
c.a. Giusimaria Licata
Tel. +39 0267 843292
Fax +39 0296 199299
Email: giusimaria.licata@syneoshealth.com

Distinti saluti,


Dr. Giusimaria Licata
Site Start-Up & Regulatory Specialist I
Syneos Health Italy S.R.L.

Si allegano i seguenti documenti:

No.	Documenti	Data
1.1	Lettera di trasmissione	17-Ottobre-2019
1.2	Lettera di Autorizzazione studio	04-Ottobre-2019
1.3	Protocollo Versione 6	09-Ottobre-2019
1.4	Sinossi in Italiano_ Protocollo Versione 6	NA
1.5	Protocol Signature Page_Dott. Turitto (<i>verrà inviata non appena disponibile</i>)	
2.1	Curriculum Vitae_ Dott. Turitto	10-Luglio-2019
2.2	Investigator Database Privacy Notice and Consent	02-Luglio-2019
2.3	Privacy Information Consent Form	02-Luglio-2019
2.4	Appendice 15	02-Luglio-2019
3.1	Modulo di Consenso Informato_in italiano_V1.1.0	22-Ottobre-2018
4.1	Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio	12-Luglio-2019
5.1	CRF_pagine uniche_1.0	21-Maggio-2019
6.1	Lista centri ver 1.0	17-Giugno-2019
7.1	GP Letter ver 1.0	14-Giugno-2019
8.1	CE_Oneri	26-Luglio-2019
9.1	Modulo RSO	17-Ottobre-2019
10.1	CTA draft	01-Settembre-2019
11.1	Approvazione Comitato Etico coordinatore	15-Luglio-2019

NICOLA CANTORE

CN = CANTORE
NICOLA
C = IT



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALITÀ

Contrada Amoretta – Città Ospedaliera - Pal. Uffici – 83100 AVELLINO

**COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
per la sperimentazione e ricerca biomedica**

Sede e Ufficio di Segreteria centrale:

AZIENDA OSPEDALIERA “SAN GIUSEPPE MOSCATI” DI AVELLINO

PRESIDENTE: DR. NICOLA CANTORE

SEGRETERIA AMMINISTRATIVA TEL. 0825/203025 - CELL. 3289426451

TELEFAX 0825/203083 E-MAIL: comitatoeticoav@gmail.com
oppure cecampanianord@gmail.com

OGGETTO: VALUTAZIONE
STUDIO OSSERVAZIONALE NON INTERVENTISTICO PROT. PASS 3000-04-001 Version 6

SEDUTA 11/03/2020. REGISTRO CECN N. 1201

IL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

recepisce le linee guida, “per quanto applicabili”, dettate ai fini dell’istituzione e del funzionamento dei Comitati Etici dal D.M. 15.7.1997, dal D.M. 18.3.1998, dal D.L. 24.6.2003, dal D.M. 12.05.2006, dal Decreto 21 Dicembre 2007, dal decreto ministeriale 8 febbraio 2013 - pubblicato in G.U. n. 96 del 24 aprile 2013 -, dalla delibera della Giunta Regionale Campania n. 16 del 23/01/2014 avente ad oggetto: “Recepimento ed esecuzione del decreto del ministero della salute 8 febbraio 2013 - Riorganizzazione e funzionamento dei comitati etici in Regione Campania” - pubblicata sul burc n. 7 del 27 gennaio 2014, nonché dalle disposizioni comunitarie, nazionali e regionali che regolano le attività di sperimentazione clinica; in particolare quelle contenute nella Dichiarazione di Helsinki e le norme europee di buona pratica clinica.

Il Comitato Etico si ispira al rispetto della vita umana, così come indicato nelle Carte dei Diritti dell’Uomo, nei Codici della deontologia medica nazionale e internazionale e in particolare nella revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e nella Convenzione di Oviedo.

Nella sua attività il Comitato Etico Campania Nord tiene conto dei documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, degli organismi internazionali in materia di tutela dell’uomo negli ambiti della ricerca biomedica e della pratica clinica.

Il Comitato Etico Campania Nord, istituito con delibera n. 670 del 14/08/2017 e con delibera di integrazione n. 1069 del 19/11/2019, è costituito dai componenti di cui all’Allegato A del presente verbale.

Valutazione

Studio osservazionale prot. PASS 3000-04-001 Version 6

TITOLO:

Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula® (niraparib)

PROMOTORE: TESARO, INC.

CRO: SYNEOS HEALTH ITALY

CENTRO COORDINATORE: PROF. PIERFRANCO CONTE
ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO – IRCCS

CENTRO SATELLITE: A.O. S.ANNA E S. SEBASTIANO DI CASERTA
U.O.C. ONCOLOGIA MEDICA

SPERIMENTATORE: DR. GIACINTO TURITTO

ELENCO DOCUMENTI ESAMINATI:

No.	Documenti	Data
1.1	Lettera di trasmissione	17-Ottobre-2019
1.2	Lettera di Autorizzazione studio	04-Ottobre-2019
1.3	Protocollo Versione 6	09-Ottobre-2019
1.4	Sinossi in Italiano_ Protocollo Versione 6	NA
1.5	Protocol Signature Page_Dott. Turitto <i>(verrà inviata non appena disponibile)</i>	
2.1	Curriculum Vitae_ Dott. Turitto	10-Luglio-2019
2.2	Investigator Database Privacy Notice and Consent	02-Luglio-2019
2.3	Privacy Information Consent Form	02-Luglio-2019
2.4	Appendice 15	02-Luglio-2019
3.1	Modulo di Consenso Informato_in italiano_V1.1.0	22-Ottobre-2018
4.1	Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio	12-Luglio-2019
5.1	CRF_pagine uniche_1.0	21-Maggio-2019
6.1	Lista centri ver 1.0	17-Giugno-2019
7.1	GP Letter ver 1.0	14-Giugno-2019
8.1	CE_Oneri	26-Luglio-2019
9.1	Modulo RSO	17-Ottobre-2019
10.1	CTA draft	01-Settembre-2019
11.1	Approvazione Comitato Etico coordinatore	15-Luglio-2019

IL COMITATO ETICO ESPRIME PARERE FAVOREVOLE DI ETICITA'

IL PRESIDENTE
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
DR. NICOLA CANTORE

Modello domanda per la proposta di studio osservazionale
profit ☐ no-profit ☒ da parte dello sperimentatore

PROPOSTA DI STUDIO OSSERVAZIONALE

A)

1. TITOLO DELLO STUDIO

Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula® (niraparib) – Protocollo 3000-04-001

2. IDENTIFICAZIONE DEL FARMACO (se applicabile)

Nome commerciale	Zejula
Ditta	GSK
Principio attivo	niraparib
Preparazione farmaceutica (comprese, fiale, ecc.)	capsule rigide

B)

CARATTERISTICHE DELLA RICERCA

1. Sintesi delle premesse tecniche dello studio

I risultati di studi clinici di Fase 3 con niraparib, olaparib o rucaparib non hanno dimostrato alcuna correlazione statisticamente significativa tra l'uso di inibitori di PARP e l'incidenza di SMD/LMA o SPM. È importante notare che tutti i pazienti che hanno ricevuto niraparib, olaparib o rucaparib, in precedenza avevano ricevuto chemioterapia con agenti che danneggiano il DNA e/o radioterapia, noti come fattori di rischio associato a SMD/LMA. Nello studio NOVA, uno studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco sul trattamento di mantenimento, di confronto tra niraparib rispetto al placebo in pazienti con carcinoma ovarico sensibile al platino, l'incidenza di SMD/LMA era simile nel braccio con niraparib (7 pazienti su 367, 1,9%) e nel braccio con placebo (2 pazienti su 179, 1,1%). Nello stesso studio, si è verificato un caso di SPM nel braccio trattato con niraparib.

2. Sintesi dei dati della letteratura già disponibili (massimo 5 referenze bibliografiche)

- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-2164.
- Morton LM, Doros GM, Tucker MA, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. Blood. 2013;121(15):2996-3004.
- Shenolikar R, Durden E, Meyer N, Lenhart G, Moore K. Incidence of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients with ovarian or breast cancer in a real-world setting in the United States. Gynecol Oncol. 2018;151(2):190-195.
- Kanninen TT, Nasioudis D, Sisti G, et al. Epidemiology of second primary tumors in women with ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(4):659-667.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed December 11, 2018.

3. Obiettivo della ricerca

L'obiettivo di questo PASS è determinare il rischio di sviluppo di SMD/LMA e SPM nei pazienti che

ricevono niraparib nel contesto clinico di routine.

Gli obiettivi sono:

- Primario: Stimare l'incidenza di SMD/LMA, e l'associazione di questi eventi con diversi fattori di rischio, in una coorte di pazienti adulti affetti da carcinoma ovarico ricorrente che ricevono o hanno ricevuto niraparib in base alle linee guida della scheda delle caratteristiche del prodotto UE.
- Secondario: Stimare l'incidenza di SPM, e l'associazione di questi eventi con diversi fattori di rischio, nella stessa coorte.
- Esplorativo: Confrontare il tasso di incidenza di SMD/LMA e altri SPM nei pazienti trattati con niraparib con una coorte retrospettiva di pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio, o carcinoma peritoneale primario recidivante che hanno ricevuto almeno due linee di chemioterapia

4. Fase della ricerca

Studio prospettico, non interventistico, a braccio singolo.

C)

Studio policentrico SI ☒

NO ☐

N. pazienti totali: 800

N. centri: 34

Altri centri partecipanti (nomi e sedi)

PI	SITE
PierFranco Conte	Ist. Oncologico Veneto Via Gattamelata 64, 35128- Padova
Sandro Pignata	Ist. Naz. Tumori-Fondazione Pascale Dipartimento Uro-Ginecologico Via Mariano Semmola 52, 80131-Napoli
Graziana Ronzino	Presidio Ospedallero Vito Fazzi U.O. Oncologia Medica Piazza Filippo Muratori 1, 73100-Lecce
Michele Orditura	Seconda Università degli studi di Napoli Oncologia medica ed Ematologia Via Sergio Pasini 5, 80138-Napoli
Francesco Verderame	A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello U. O. di Oncologia Medica Via Trabucco 180, 90146-Palermo
Nicoletta Donadello	Ospedale del Ponte SC di Ginecologia e Ostetricia Via del Ponte 19, 21100- Varese
Paolo Zola	Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università degli Studi di Torino

	Via Ventimiglia 3, 10126-Torino
Germana Tognon	ASST Spedali Civili di Brescia DIVISIONE OSTETRICA E GINECOLOGIA P.le Spedali Civili 1, Brescia 25123
Serafina Mammoliti	IRRCs AOU San Martino-IST Divisione di Oncologia Medica Largo R. Benzi 10, Genova 16132
Alessandra Gennari	AOU Maggiore Corso Mazzini n. 18 - 28100 Novara (NO)
Angiolo Gadducci	AOU Pisana Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia Via Roma, 67 – Pisa
Anna Maria Ferrero	AO Ordine Mauriziano Corso Re Umberto, 109, 10128 Torino TO
Antonella Savarese	Istituti Fisoterapici Ospitalieri Via Elio Chianesi, 53, 00144 Roma RM
Claudio Zamagni	Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Via Giuseppe Massarenti, 9, 40138 Bologna BO
Dino Turitto	UOC Oncologia AOC Sant'Anna e san Sebastiano di Caserta (CE) Via Ferdinando Palasciano, 81100 Caserta CE
Gennaro Cormio	Ospedale Consorziale Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
Giorgio Valabrega	IRRCs Candiolo Strada Provinciale, 142 10060 Candiolo TO
Marcello Tucci CLOSED	<i>Ospedale Cardinal Massaia ASL Asti</i> <i>Corso Dante Alighieri, 202, 14100 Asti AT</i>
Alessandro Villanucci	AOU Careggi Largo Brambilla 3 - 50141 Firenze (FI).
Filomena Narducci	Ospedale della S.S. Trinità - U.O.C. di Oncologia Località San Marciano ; 03039 SORA (Frosinone)

Nicolangelo Calvi	Ospedale Mons. Dimiccoli - Oncologia Medica Viale Ippocrate, 15 ; 70051 Barletta (BAT)
Nicoletta Colombo	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA Via Giuseppe Ripamonti, 435, 20141 Milano MI
Paolo Scollo	AZIENDA OSPEDALIERA CANNIZZARO Via Messina, 829, 95126 Catania CT
Pierluigi Benedetti Panici	Policlinico Umberto I-Dipartimento Scienze Ginecologiche Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
Daniela Sambataro	Presidio Ospedaliero Garibaldi-Nesima Via Palermo, 636, 5 - 95122 Catania
Sabino De Placido	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA FEDERICO II VIA SERGIO PANSINI, 5 Napoli 80138
Andrea Alberto Lissoni	Unità Operativa di Ginecologia - ASST Monza Via Pergolesi n. 33; 20900 MONZA (MB)
Claudia Andreetta	Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15 ; 33100 Udine (UD)
Giorgia Mangili	IRCCS San Raffaele Via Olgettina Milano, 60, 20132 Milano MI
Salvatore Pisconti	Ospedale S. Giuseppe Moscati Via per Martina Franca, 74010 Taranto
Chiara Cassani	IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia Viale Camillo Golgi 19; 27100 Pavia (PV)
Federica Villa	Ospedale di Circolo A Manzoni - Oncologia Medica Via dell'Eremo 9/11; 23900 Lecco

D)

Coordinatore della ricerca policentrica	Dr. PierFranco Conte
Istituto di appartenenza	Istituto Oncologico Veneto
Sede	Via Gattamelata 64, 35128- Padova

--	--

E)

1. Struttura presso cui si svolge la ricerca

UOC Oncologia AOC Sant'Anna e san Sebastiano di Caserta (CE)
Via Ferdinando Palasciano, 81100 Caserta CE

2. Responsabile e partecipanti alla sperimentazione (nomi, ruoli e firme)

Dino Turitto – Sperimentatore Principale

3. Nome del monitor organizzativo della sperimentazione

Antonella di Palma

4. Nome del responsabile della struttura nella quale si svolge la sperimentazione

Dino Turitto – Sperimentatore Principale

F)

N. previsione pazienti arruolati localmente: 8

Pazienti ricoverati: SI ☐ NO ☒ Ambulatoriali: SI ☒ NO ☐ Entrambi: SI ☐ NO ☐

E' previsto il calcolo del campione: SI ☒ NO ☐

E' descritta un'analisi statistica: SI ☒ NO ☐ Se SI con quale(i) metodo(i)

Analisi descrittive

G)

CRITERI DI AMMISSIONE ALLO STUDIO

1. Il paziente deve essere una donna di almeno 18 anni.
2. Il paziente deve avere una diagnosi di platino sensibile, recidivato, di alto grado ovarico sieroso, tube di Falloppio o cancro peritoneale primario.
3. Il paziente trattato con Niraparib è ammissibile se è soddisfatto uno dei seguenti criteri:
 - a. Il paziente ha ricevuto Niraparib come monoterapia per il trattamento di mantenimento di platino-sensibile, recidivato, alto grado sieroso ovarico, tubo di Falloppio, o cancro peritoneale primario dopo risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino come parte del EAP, indipendentemente dal fatto che il paziente stia ricevendo Niraparib al momento dell'iscrizione.
 - b. Il paziente ha ricevuto Niraparib come monoterapia per il trattamento di mantenimento di platino-sensibile, recidiva, alto grado sieroso ovarico, tubo di Falloppio, o cancro peritoneale primario dopo risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino come parte della pratica clinica, indipendentemente dal fatto che il paziente stia ricevendo Niraparib al momento dell'iscrizione.
 - c. Il paziente ha ricevuto Niraparib seguendo le linee guida dell'Unione europea [UE] sulle PMI come monoterapia per il trattamento di mantenimento del cancro epiteliale dell'ovaio siero-sensibile al platino, recidivato, di alto grado, delle tube di Falloppio o del tumore peritoneale primario dopo la risposta (completa o parziale) chemioterapia a base di platino come parte del braccio di controllo di una sperimentazione clinica, indipendentemente dal fatto che il paziente stia ricevendo Niraparib al momento dell'arruolamento.
 - d. Il paziente inizierà il trattamento con Niraparib entro 4 settimane dall'iscrizione come monoterapia per il trattamento di mantenimento di platino-sensibile, recidiva, alto grado ovarico sieroso, tubo di Falloppio, o

cancro peritoneale primario dopo risposta (completo o parziale) alla chemioterapia a base di platino come parte della pratica clinica.

4. Il paziente deve essere in grado e accettare di firmare un modulo di consenso.

CRITERI DI ESCLUSIONE DALLO STUDIO (SINTESI)

3.5.2. Criterio di esclusione per l'analisi dei dati primari

1. Paziente che riceve Niraparib per l'uso che non è secondo il autorizzato indicazione.

3.5.3. Criteri di inclusione per l'analisi secondaria dei dati

1. Pazienti di sesso femminile che hanno avuto una diagnosi di recidiva ovarica epiteliale, tube di Falloppio, o cancro peritoneale primario all'età di 18 anni o più.

2. Pazienti che hanno ricevuto 2 o più linee di chemioterapia a base di platino nel 2005 fino al 2010.

3. I pazienti che hanno seguito un trattamento da almeno 6 mesi a 5 anni dall'inizio di chemioterapia a base di platino di seconda linea

3.5.4. Criterio di esclusione per l'analisi secondaria dei dati

1. Pazienti che sono stati esposti a un inibitore della PARP durante il trattamento e il follow-up periodo utilizzato per l'analisi.

H)

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO: 5 anni

PRESUMIBILE DATA D'INIZIO: 01/10/2020

I)

CONSENSO INFORMATO (OBBLIGATORIO) Scritto SI X NO ☐

L)

Sezione amministrativa

1. Stima del costo presunto della ricerca suddiviso in:

a - oneri aggiuntivi per l'Ente (ad es., esami non di routine, ecc.)

Total Cost Per Patient € 475

Start-up Fee € 1.352,00; Administrative costs €1.560,00;

Investigator meeting attendance: Reimbursement max per resource, per day, for regional travel € 613,00

b - compensi per gli sperimentatori, specificando se la ricerca viene eseguita fuori o dentro l'orario di lavoro.

Se fuori orario: indicare l'impegno orario presunto: _____

2. Proposte di utilizzazione della somma resa disponibile

Firma del Responsabile della sperimentazione e dei Collaboratori consenzienti

A.O. Caserta
Dr. Giacinto Turitto
Specialista in Oncologia
NA026755

Nulla Osta del Responsabile U.O. Co-Dir. Dipartimento
AORN San'Anna e San Sebastiano
CASAERTA
DIPARTIMENTO ONCOLOGICO
Direttore
Dr. Giovanni Pietro Iannella
Codice C.M.: BN 1117

Imposta di Bollo assolta in modo virtuale da Syneos Health Italy srl - Autorizzazione Agenzia delle Entrate - Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno" no. 112/BV of 10.04.2020	Duty stamp paid virtually by Syneos Health Italy srl - Authorisation of "Agenzia delle Entrate - Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno" no. 112/BV of 10.04.2020
CONTRATTO	AGREEMENT
Il presente contratto viene stipulato, tra Tesaro, Bio Netherlands B.V. (di seguito, " Sponsor "), con sede operativa a Amsterdam-Duivendrecht, Paesi Bassi, Via Joop Geesinkweg 901-999, 1114 AB, Tax Code e VAT Reg. No. 8569.47.830, da una parte	This agreement is entered into by and between the Tesaro, Bio Netherlands B.V. (hereinafter " Sponsor "), with operational offices at Amsterdam-Duivendrecht, The Netherlands, Joop Geesinkweg 901-999, 1114 AB, Tax Code and VAT Reg. No. 8569.47.830, party of the first part
e	and
L'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" con sede legale in Caserta - 81100 alla Via Ferdinando Palasciano snc, codice fiscale e P.I. 2201130610 (d'ora innanzi denominata semplicemente " Istituto ") legalmente rappresentata dal Direttore Generale Dott. Gaetano Gubitosa, dall'altra	The Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" with registered office at the address 8110 - Caserta - Ferdinando Palasciano street with Tax Code and VAT ID No. 2201130610 (hereinafter referred to simply as " Institute "), legally represented by the General Manager in the person of Dr Gaetano Gubitosa, as the second Party
Premesso che	Whereas
a) La società Sponsor Tesaro, Bio Netherlands B.V., avente sede presso Amsterdam-Duivendrecht, Paesi Bassi, Via Joop Geesinkweg 901-999, 1114 AB, è una società operante nel campo farmaceutico;	a) The Sponsor company Tesaro, Bio Netherlands B.V. with head office at Amsterdam-Duivendrecht, The Netherlands, Joop Geesinkweg Street 901-999, 1114 AB, is a company operating in the pharmaceutical sector;
a. Lo Sponsor, tramite Syneos Health Italy S.r.l. (CRO , come descritto di seguito alla lettera d), con istanza del 17 ottobre 2019, ha richiesto al Comitato Etico competente, nei modi e termini previsti dalla legge, l'autorizzazione ad effettuare lo studio clinico dal titolo "Studio di sicurezza post-autorizzazione per valutare i rischi della sindrome	a. The Sponsor, through Syneos Health Italy S.r.l. (CRO , as described below under letter d), with application of 17 October 2019 requested the Competent Ethics Committee, in the manner and terms required by law, the authorization to conduct the Study entitled "Post-authorization safety study to evaluate the risks of myelodysplastic syndrome/acute myeloid

Tesaro Bio Netherlands B.V.; Protocol No.: 3000-04-001
Principal Investigator: Dr. Giacinto Turitto; Site No: 39-013

Page 4 of 33

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Referente Qualifica: dr. Tommaso Sguiglia

<p>mielodisplastica/leucemia acuta mieloide e di tumori maligni primari secondari in pazienti adulti con tumore ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario recidivante e sensibile al platino che ricevono un trattamento di mantenimento con Zejula® (niraparib)" (lo "Studio"), di cui al protocollo di sperimentazione 3000-04-001 (il "Protocollo").</p>	<p>leukemia and second primary malignancies in adult patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer receiving maintenance treatment with ZEJULA® (niraparib)" (the "Study"), as per the study protocol 3000-04-0001 (the "Protocol").</p>
<p>b. Il competente Comitato Etico (di seguito, il "CE") ha espresso il proprio parere favorevole allo svolgimento dello studio nella seduta del 11 marzo 2020. L'Istituto, è disponibile ad eseguire lo Studio all'interno del centro di studio UO Oncologia Medica (di seguito, il "Centro dello Studio"), sotto la responsabilità del Dott. Giacinto Turitto, di seguito denominato "Sperimentatore Principale";</p>	<p>b. The competent Ethics Committee (hereinafter, the "EC") issued its favorable opinion on the conduct of the study during the meeting of 11 March 2020. The Institute is willing to perform the Study at the study site Medical Oncology Unit (hereinafter, the "Study Site"), under the responsibility of Dr. Giacinto Turitto, hereinafter referred to as "Principal Investigator";</p>
<p>d) In data 04 ottobre 2019, mediante accordo separato, lo Sponsor ha incaricato Syneos Health, LLC, un'organizzazione di ricerca clinica, con principale sede di attività negli Stati Uniti presso 1030 Sync Street, Morrisville, Carolina del Nord 27560 (di seguito "CRO") che opera in qualità di appaltatore indipendente, di agire per conto dello Sponsor per finalità di trasferimento di determinati obblighi relativi alla presente convenzione, i quali includono, a titolo meramente esemplificativo, le negoziazioni della convenzione e la distribuzione dei pagamenti secondo quanto riportato dai termini di pagamento di questo contratto.</p>	<p>d) On 04 October 2019, by separate agreement, Sponsor has engaged Syneos Health, LLC, a clinical research organization, with a principal place of business in the United States at 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 USA (hereinafter "CRO") acting as an independent contractor, to act on behalf of Sponsor for the purposes of transferring certain obligations in connection to this agreement, said obligations including but not limited to negotiations of clinical trial agreement and distribution of payments in accordance with the term of this agreement.</p>
<p>Tutto ciò premesso, come parte integrante e sostanziale del presente contratto (il "Contratto"), si conviene e si stipula quanto segue:</p>	<p>Now, therefore, with the aforementioned recitals which form an integral and substantial part of this agreement (the "Agreement"), it is hereby agreed and stipulated as follows:</p>
<p>1 <u>Conduzione dello Studio</u></p>	<p>1 <u>Conduct of the Study</u></p>

<p>1.1 Alle condizioni ed ai termini di seguito specificati, lo Sponsor conferisce all'Istituto, che accetta, l'incarico di condurre lo Studio, come delineato nel Protocollo. Inoltre gli Sperimentatori che conducono lo Studio devono essere addestrati alla gestione di gravi violazioni e agli obblighi di segnalazione previsti dalla normativa. La segnalazione di qualsiasi potenziale violazione grave del protocollo o delle GCP deve essere inviata allo Sponsor entro 24 ore dalla scoperta dell'evento. Eventuali violazioni gravi devono essere inviate via e-mail a dataprivacy@tesarobio.com, e per telefono +45 316 64608. La CRO, se esistente, dopo essersi consultato con lo Sponsor, intraprenderà azioni correttive, che potrebbero includere la risoluzione del presente Contratto.</p>	<p>1.1 In accordance with the terms and conditions set out below, the Sponsor appoints the Institute, which accepts, the task to conduct the Study in accordance with the Protocol. Furthermore, the Investigators who conduct the Study must be trained in the management of serious breaches and in the reporting obligations required by law. A report of any potential serious protocol or GCP breach must be sent to the Sponsor within 24 hours from discovering the event. Any serious breaches must be reported by email to dataprivacy@tesarobio.com, and by telephone +45 316 64608. The CRO, if there is one, after consulting with the Sponsor, will undertake corrective actions, which may include the termination of this Agreement.</p>
<p>1.2 L'Istituto dichiara e garantisce di possedere l'esperienza, le capacità, conoscenze e risorse necessarie ed opportune, nonché una adeguata popolazione di soggetti, per condurre lo Studio in maniera professionale, competente e tempestivo, e di conoscere in modo esaustivo e rispettare integralmente le disposizioni normative e regolamentari applicabili; inoltre, l'Istituto acconsente a non partecipare ad alcun'altra sperimentazione che, per sua natura, possa impedire o creare nocumento all'adempimento degli obblighi relativi allo Studio di cui al presente Contratto.</p>	<p>1.2 The Institute declares and guarantees that it possesses the necessary and appropriate experience, skills, knowledge and resources, and an adequate subject population to conduct the Study in a professional, competent and timely manner, and that it thoroughly knows and fully observes the applicable legislative and regulatory provisions. Furthermore, the Institute agrees not to participate in any study that, by virtue of its nature, may impede or harm the fulfillment of the obligations relating to the Study regulated under this Agreement.</p>
<p>1.3 In particolare, con la sottoscrizione del presente Contratto, l'Istituto dichiara e garantisce di condurre lo Studio in piena conformità a quanto segue:</p>	<p>1.3 In particular, by signing this Agreement, the Institute declares and guarantees that it will conduct the Study in full compliance with the following:</p>
<ul style="list-style-type: none"> il Protocollo previamente consegnato all'Istituto (eventuali modifiche saranno inviate come emendamenti al protocollo da sottoporre al parere del CE); 	<ul style="list-style-type: none"> the Protocol submitted previously to the Institute (any modifications will be submitted as amendments to the protocol subject to an EC opinion);
<ul style="list-style-type: none"> le disposizioni della Dichiarazione di 	<ul style="list-style-type: none"> the provisions of the Declaration of

Helsinki della <i>World Medical Association</i> ; in particolare, la salute o il benessere di ciascun soggetto coinvolto nello Studio non dovranno mai essere messi a repentaglio a causa di una prosecuzione non garantita del Protocollo;	Helsinki of the <i>World Medical Association</i> ; in particular, the health or well-being of each Study subject must never be compromised by the unsafe continuation of Protocol;
<ul style="list-style-type: none"> le leggi nazionali applicabili (ivi incluse quelle concernenti la protezione dei dati personali, tra le quali il D.Lgs. 196/2003 - C.d. Codice in materia di protezione dei dati personali - e successive modificazioni); 	<ul style="list-style-type: none"> the applicable national laws (including those concerning personal data protection, such as D.Lgs. (Decreto Legislativo [Legislative Decree]) 196/2003 - known as the Personal Data Protection Code - and subsequent amendments);
<ul style="list-style-type: none"> le linee guida di Buona Pratica Clinica (GCP) della <i>International Conference on Harmonization</i> (ICH) sui Requisiti Tecnici per la Registrazione di Farmaci per Impiego nell'Uomo recepite in Italia con DM 15/7/1997, il D.Lgs. 211/2003 e le altre linee guida applicabili, generalmente accettate, dell'ICH o della Comunità Europea; 	<ul style="list-style-type: none"> the Good Clinical Practice (GCP) guidelines of the <i>International Conference on Harmonization</i> (ICH) on the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, transposed in Italy with DM (Decreto Ministeriale [Ministerial Decree]) 15JUL1997, D.Lgs. 211/2003 and other generally accepted and applicable guidelines of the ICH or the European Community;
<ul style="list-style-type: none"> qualsivoglia altra disposizione normativa o regolamentare applicabile allo Studio in oggetto; 	<ul style="list-style-type: none"> any other legislative or regulatory provision applicable to the Study in question;
<ul style="list-style-type: none"> le istruzioni scritte fornite dallo Sponsor o dalla CRO incaricata nel momento in cui sorgono dei problemi nel corso dello Studio, con ragionevole notifica. 	<ul style="list-style-type: none"> the written instructions provided by the Sponsor or the designated CRO when problems arise during the Study, with reasonable notice.
2 <u>Inizio e durata</u>	2 <u>Start and Duration</u>
<ul style="list-style-type: none"> Il presente Contratto produrrà i suoi effetti a partire dall'ultima sottoscrizione qui apposta. 	<ul style="list-style-type: none"> This Agreement will take effect from the date of the last signature hereon.
<ul style="list-style-type: none"> Salvi diversi accordi tra le parti, si prevede di iniziare e completare l'arruolamento dei pazienti il primo trimestre 2021 e si prevede di completare l'intero Studio entro 	<ul style="list-style-type: none"> Unless otherwise agreed between the parties, patient enrollment is scheduled to start and be completed by first quarter 2021 and the entire Study is scheduled

il primo trimestre del 2026	for completion by first quarter of 2026
<ul style="list-style-type: none"> Presso il Centro dello Studio verranno sottoposti a trattamento nell'ambito dello Studio n. 8 (otto) pazienti. La variazione del n. di pazienti, a meno di arruolamento competitivo, va sottoposta al parere del CE come emendamento. 	<ul style="list-style-type: none"> At the Study Site, a total of 8 (eight) patients will undergo treatment in the course of the Study. Any change in the number of patients, in the absence of competitive enrollment, is subject to an EC opinion as an amendment.
<ul style="list-style-type: none"> Se nel corso dello Studio divenisse evidente l'impossibilità di completare lo Studio secondo le scadenze previste, l'Istituto provvederà a darne immediata comunicazione scritta allo Sponsor o alla CRO incaricata al fine di assumere gli eventuali provvedimenti ed azioni alternative. Inoltre, l'Istituto si impegna a fornire tempestivamente allo Sponsor o alla CRO comunicazione e documentazione riguardante qualsiasi revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole. 	<ul style="list-style-type: none"> Should it transpire during the Study that it is impossible to complete the Study in accordance with the established terms, the Institute shall give immediate written notification thereof to the Sponsor or the designated CRO in order to adopt any measures and alternative actions. Furthermore, the Institute undertakes to give prompt notification and documentation to the Sponsor or the CRO of any revocation or suspension of the approval/favorable opinion.
3 <u>Aspetti economico-finanziari</u>	3 <u>Economic and Financial Aspects</u>
3.1 A titolo di corrispettivo per la conduzione dello Studio in conformità con il Protocollo, lo Sponsor o la CRO fornirà il contributo finanziario indicato nello Allegato A-1 al presente Contratto.	3.1 As payment for conducting the Study in compliance with the Protocol, the Sponsor or the CRO will pay the financial consideration indicated in Exhibit A-1 attached to this Agreement.
3.2 I pagamenti verranno effettuati, come regolato nell'Allegato A, solo a fronte di ricezione da parte della CRO di regolari fatture comprensive di onere od accessorio di legge.	3.2 The payments will only be made, as regulated under Exhibit A, once valid invoices including any legal charges or incidental costs have been received by the CRO.

<p>3.3 L'Istituto prende atto ed accetta che i pagamenti dovuti ai sensi del presente Contratto sono pagamenti effettuati dallo Sponsor e veicolati tramite la CRO e che non sussiste pertanto alcun obbligo in capo ad essa di erogare detti pagamenti fintantoché quest'ultima non abbia ricevuto i fondi da parte dello Sponsor. La CRO farà quanto possibile per assicurare che i pagamenti imputabili allo Sponsor ai termini di cui sopra, siano messi a disposizione con puntualità.</p>	<p>3.3 The Institute acknowledges and agrees that the payments owed pursuant to this Agreement are payments made by the Sponsor and processed by the CRO and, therefore, the CRO has no obligation to issue said payments until it has received the funds from the Sponsor. The CRO will do everything in its power to ensure that the payments attributable to the Sponsor pursuant to the above terms are made in a timely manner.</p>
<p>4 <u>Informazioni confidenziali e proprietà intellettuale</u></p>	<p>4 <u>Confidential Information and Intellectual Property</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> L'Istituto riconosce e prende atto che tutti i dati e le informazioni forniti dalla CRO e dallo Sponsor per la conduzione dello Studio rappresentano il risultato di un investimento economico rilevante ed esclusivo dello Sponsor e che, pertanto, l'Istituto e gli incaricati, lo staff, i collaboratori (unitariamente, di seguito, i "Rappresentanti") non forniranno a terzi né utilizzeranno, per scopi diversi dalla puntuale conduzione dello Studio, alcun dato, documento o altra informazione (unitariamente, di seguito definiti "Informazioni confidenziali") che siano stati forniti dallo Sponsor e/o dalla CRO o che siano comunque stati originati in occasione dello Studio in oggetto, senza previo consenso scritto dello Sponsor e/o della CRO. Tali Informazioni rivestono carattere strettamente riservato e confidenziale e, conseguentemente, non potranno essere divulgate o rese note, in tutto o in parte, a terzi, né potranno essere in alcun modo utilizzate dall'Istituto e dai suoi Rappresentanti, direttamente o indirettamente, per fini diversi dalla corretta esecuzione dello Studio. 	<ul style="list-style-type: none"> The Institute acknowledges and agrees that all data and information provided by the CRO and Sponsor to conduct the Study represent the result of a significant and exclusive financial investment by the Sponsor and that, as a result, the Institute and its employees, staff and collaborators (hereinafter collectively, the "Representatives") will not give to third parties nor use for purposes other than the specific conduct of the Study any data, documents or other information (hereinafter collectively referred to as "Confidential Information") that have been provided by the Sponsor and/or CRO or that have in any way originated from the Study in question, without the prior written consent of the Sponsor and/or CRO. This Information is defined as strictly private and confidential and, therefore, cannot be disclosed or made known, wholly or partially, to third parties, nor used in any way by the Institute or its Representatives, directly or indirectly, for purposes other than the correct conduct of the Study.
<ul style="list-style-type: none"> Le Informazioni confidenziali dovranno rimanere proprietà confidenziale ed 	<ul style="list-style-type: none"> The Confidential Information must remain the confidential and exclusive

<p>esclusiva dello Sponsor e saranno comunicate solo all'Istituto ed ai suoi Rappresentanti, che abbiano necessità di conoscerle ai fini dello svolgimento dello Studio. Pertanto l'Istituto si impegna a predisporre, ed a far sì che venga predisposta ogni e più opportuna cautela affinché le Informazioni Confidenziali siano mantenute segrete e confidenziali, non vengano utilizzate in alcun modo se non nell'ambito della corretta esecuzione del presente Contratto, e non siano divulgate né rese note a terzi, direttamente o indirettamente.</p>	<p>property of the Sponsor and will only be communicated to the Institute and its Representatives on a need-to-know basis for the purposes of conducting the Study. Therefore, the Institute agrees to exercise all possible caution, and to ensure that such caution be exercised by others, to ensure that the Confidential Information is kept private and confidential, is not used in any way other than for the correct execution of this Agreement and is not disclosed or made known to third parties directly or indirectly.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Gli obblighi di non divulgazione non si applicheranno alle seguenti Informazioni: 	<ul style="list-style-type: none"> • The non-disclosure obligations will not apply to the following Information:
<p>c. Informazioni che siano o divengano di pubblico dominio per colpa non imputabile all'Istituto;</p>	<p>c. Information that has been or will be released into the public domain through no fault of the Institute;</p>
<p>d. Informazioni che vengano rivelate da terzi legalmente autorizzati a divulgarle;</p>	<p>d. Information that is disclosed by third parties who are legally authorized to do so;</p>
<p>e. Informazioni che siano già note all'Istituto, come dimostrato da precedente documentazione scritta, purché di ciò avvisate lo Sponsor e/o la CRO per iscritto entro venti (20) giorni dalla comunicazione dell'Informazione da parte della CRO e/o dello Sponsor;</p>	<p>e. Information that is already known to the Institute, as demonstrated by previous written documentation, provided that written notice is given to the Sponsor and/or CRO within twenty (20) days of the communication of the Information by the CRO and/or Sponsor;</p>
<p>f. Informazioni comunicate ad un'autorità pubblica o per ordine definitivo di una autorità giudiziaria competente purché i) tale comunicazione sia effettuata con tutte le precauzioni legali o giudiziali applicabili in analoghe situazioni; ii) ne venga data allo Sponsor e/o alla CRO notizia scritta con ragionevole anticipo; e iii) l'Istituto adotti tutte le necessarie cautele per limitare l'ambito</p>	<p>f. Information communicated to a public authority or by definitive order of a competent legal authority, provided that i) such communication is made taking all legal or judicial precautions that are applicable in such situations; ii) reasonable, written notice is given to the Sponsor and/or CRO; and iii) the Institute takes all necessary precautions to limit the extent of such disclosure.</p>

di tale divulgazione.	
<p>4.4 Tutte le Informazioni Confidenziali che contengano dati personali dei pazienti dovranno essere conservate, comunicate e, in generale, trattate in ottemperanza ad ogni legge applicabile, ivi incluso, a titolo meramente esemplificativo e non esaustivo, il D.Lgs. 196/2003 - c.d. Codice in materia di protezione dei dati personali (e successive modificazioni) - <i>Ai sensi della normativa sopra citata e delle Linee Guida del Garante, l'Istituto è titolare autonomo del trattamento dei dati, così come lo Sponsor.</i></p>	<p>4.4 All Confidential Information that contains personal patient data must be stored, communicated and generally processed in accordance with all applicable laws, hereby including, but not limited to, D.Lgs. 196/2003 - entitled the Personal Data Protection Code (and subsequent amendments) - <i>Pursuant to the aforementioned legislation and the Italian Privacy Protection Authority Guidelines, the Institute and the Sponsor will both be considered independent Data Controllers.</i></p>
<p>4.5 Tutti i vincoli di riservatezza e confidenzialità di cui al presente Contratto resteranno comunque in vigore a tempo indefinito, nel rispetto della normativa applicabile, anche a seguito dello scioglimento del presente Contratto, da qualsivoglia causa determinato.</p>	<p>4.5 All confidentiality and privacy restrictions set out in this Agreement will continue to remain in force indefinitely, in accordance with the applicable legislation, even following the termination of this Agreement for any reason.</p>
<p>4.6 Tutte le invenzioni o scoperte (che siano brevettabili o meno), innovazioni, suggerimenti, idee e relazioni dall'Istituto o dai suoi Rappresentanti predisposti o sviluppati in relazione o nell'ambito dello Studio in oggetto, dovranno essere prontamente notificati per iscritto allo Sponsor e diverranno di sola ed esclusiva proprietà dello Sponsor medesimo cui viene sin da ora riconosciuto, tra l'altro, il diritto allo sfruttamento economico e scientifico dei risultati dello Studio. Su richiesta dello Sponsor ed a sue spese, l'Istituto dovrà porre in essere tutte le attività che lo Sponsor ritenga necessarie o appropriate per ottenere, in nome dello Sponsor stesso, un brevetto, o altra forma di tutela della proprietà intellettuale, concernente una qualsiasi delle attività sopra menzionate. L'Istituto dichiara e riconosce che il corrispettivo complessivo di cui all'articolo 3 che precede, come disciplinato all'Allegato A-1, è stato discusso, negoziato ed accettato tenendo conto di quanto</p>	<p>4.6 All inventions or discoveries (patentable or not), innovations, suggestions, ideas and reports by the Institute or its Representatives that have been prepared or developed in relation to the Study in question must be promptly communicated in writing to the Sponsor and will become the sole and exclusive property of the Sponsor, who shall be granted forthwith, among others, the right to the economic and scientific use of the Study results. On request and at the expense of the Sponsor, the Institute must perform all activities that the Sponsor considers necessary or appropriate to obtain a patent or other form of intellectual property protection, in the name of the Sponsor itself, in relation to any of the aforementioned activities. The Institute declares and recognizes that the overall consideration under the preceding Article 3, as regulated in Exhibit A-1, has been discussed, negotiated and accepted, taking into consideration the foregoing, and includes any economic costs that it has</p>

<p>precede ed è comprensivo dell'eventuale sacrificio economico gravante su di sé per effetto della regolamentazione dei rapporti di cui alla presente sezione del Contratto.</p>	<p>incurred to formalize the relations outlined in this section of the Agreement.</p>
<p>4.7 Ad eccezione del diritto morale ad essere riconosciuto autore dell'invenzione, ove mai così si provveda a qualificare l'apporto dell'Istituto, il presente Contratto non conferisce all'Istituto, né da parte della CRO né da parte dello Sponsor, alcun diritto su brevetti, copyright o altri diritti di proprietà intellettuale dello Sponsor o della CRO derivante dall'effettuazione dello Studio.</p>	<p>4.7 Without prejudice to the moral right to be recognized as the author of the invention, should the Institute's contribution ever be considered such, this Agreement does not, on the part of the CRO or the Sponsor, grant the Institute any patent rights, copyright or other intellectual property rights of the Sponsor or CRO deriving from the conduct of the Study.</p>
<p>4.8 Al termine dello Studio in oggetto, tutta la documentazione, le informazioni ed i dati in possesso dell'istituto e dei suoi Rappresentanti, eccetto quelli necessari per l'archiviazione in conformità con le ICH-GCP e le disposizioni normative e regolamentari applicabili, dovranno essere prontamente ed integralmente restituiti allo Sponsor, anche tramite la CRO e in caso di Informazioni Confidenziali in forma elettronica, tali informazioni dovranno essere eliminate dal sistema dello Sperimentatore Principale e da ogni altro sistema elettronico.</p>	<p>4.8 At the end of the Study in question, all documentation, information and data in the possession of the Institute and its Representatives, except for those required for archiving in compliance with the ICH-GCP guidelines and the applicable legislation and regulations, must be returned to the Sponsor promptly and in full, also via the CRO and, in the case of Confidential Information in digital form, such information must be deleted from the Principal Investigator's system and from any other digital system.</p>
<p>5 <u>Approvazione del CE</u></p>	<p>5 <u>EC Approval</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> Prima che venga avviato lo Studio deve essere ottenuta, da parte del CE competente, l'approvazione scritta per l'effettuazione dello Studio stesso, per le disposizioni contenute nel Protocollo, per il Consenso Informato dei soggetti partecipanti allo Studio e per i suoi aggiornamenti, nonché per le procedure di reclutamento dei soggetti e per ogni altra eventuale informazione scritta da fornire ai soggetti che partecipino allo Studio o a loro legali rappresentanti. 	<ul style="list-style-type: none"> Before initiating the Study, written approval must be obtained from the competent EC for the conduct of the Study, for the provisions contained in the Protocol, for the Informed Consent of Study subjects and for any updates thereto, as well as for the subject recruitment procedures and any other written information to be given to Study subjects or their legal representatives.
<ul style="list-style-type: none"> Copia di tale approvazione, in cui siano 	<ul style="list-style-type: none"> A copy of this approval, which clearly

<p>chiaramente identificati i documenti esaminati ed approvati ed i componenti del CE che hanno espresso il parere, datata e firmata, deve essere fornita alla CRO. Rientra altresì fra le responsabilità dello Sperimentatore Principale l'obbligo di informare il CE di qualsiasi reazione avversa seria inattesa, di cui al successivo articolo 6, ed in ogni caso di ogni evento fatale che si manifesti nel corso dello Studio, come stabilito dalle disposizioni normative e/o regolamentari nazionali e locali.</p>	<p>indicates the documents examined and approved and the EC members who issued the opinion, dated and signed, must be sent to the CRO. The Principal Investigator's responsibilities also include the obligation to inform the EC of any unexpected serious adverse reaction, discussed in Article 6 below, and any case of death that occurs during the Study, as established by national and local legislation and/or regulations.</p>
<p>6 <u>Segnalazione di Eventi Avversi</u></p>	<p>6 <u>Adverse Event Reporting</u></p>
<p>6.1 Non appena possibile e, comunque, entro e non oltre 24 ore dal momento in cui un evento avverso serio (SAE, come definito nelle GCP) viene rilevato, l'Istituto dovrà informare la CRO. Detto SAE andrà in ogni caso confermato immediatamente per iscritto, con le modalità previste nel Protocollo e secondo le istruzioni ricevute da CRO. Quanto sopra si applica anche a qualsiasi altro evento che potrebbe avere conseguenze sulla sicurezza dei partecipanti allo Studio o sulla conduzione dello Studio stesso.</p>	<p>6.1 The Institute must inform the CRO as soon as possible and, in any event, no later than 24 hours from detecting a serious adverse event (SAE, as defined in the GCP). The said SAE must then be confirmed immediately in writing in the manner set out in the Protocol and pursuant to the instructions received from the CRO. The aforementioned obligation also applies to any other event that may have an impact on the safety of Study participants or on the conduct of the Study itself.</p>
<p>6.2 L'informazione di cui sopra dovrà essere segnalata secondo le modalità descritte nel Protocollo e secondo la normativa vigente.</p>	<p>6.2 The aforementioned information must be reported in the manner described in the Protocol and in accordance with the current legislation.</p>
<p>7 <u>Monitoraggio</u></p>	<p>7 <u>Monitoring</u></p>
<p>7.1 Il monitoraggio dello Studio sarà seguito da personale qualificato della CRO. Le Parti concorderanno, nel rispetto del principio di buona fede, i tempi e le modalità di ciascuna visita di controllo per discutere e per apportare modifiche alla scheda raccolta dati (<i>Case Report Form, CRF</i>). Le CRF saranno completate in modo tempestivo, preciso, completo ed accurato.</p>	<p>7.1 Study monitoring will be performed by qualified CRO staff members. In abiding by the principle of good faith, the Parties will agree the times and procedures of each monitoring visit to discuss and make changes to the Case Report Form (CRF). The CRFs will be completed in a timely, precise, complete and accurate manner.</p>

<p>7.2 L'Istituto si impegna a mantenere un'adeguata documentazione riguardo all'identificazione del soggetto partecipante allo Studio, alle rilevazioni cliniche, ai test di laboratorio, ed alla ricezione e somministrazione del farmaco in Studio. Se alcuni dati originali sono conservati solo su archivi informatici, lo Sperimentatore Principale provvederà a stampare i dati dei pazienti che siano pertinenti allo Studio allo scopo di consentire la verifica dei dati originali. Gli stampati in questione saranno firmati dallo Sperimentatore Principale, datati e conservati come documenti originali. L'Istituto autorizzerà l'accesso diretto ai documenti originali ed alla restante documentazione dei soggetti partecipanti allo Studio che sia necessario ai fini del monitoraggio, delle verifiche e delle ispezioni e, al riguardo, adotterà, in particolare, tutti i necessari e più opportuni provvedimenti affinché tale accesso avvenga, nel pieno rispetto delle leggi concernenti la protezione dei dati personali di volta in volta applicabili (tra le quali il D.Lgs. 196/2003 - c.d. Codice in materia di protezione dei dati personali - e s.m.i.). L'Istituto si impegna ad adottare idonee misure per impedire la distruzione accidentale o prematura di detti documenti.</p>	<p>7.2 The Institute undertakes to retain adequate documentation regarding the identification of Study subjects, clinical findings, laboratory tests and the receipt and administration of the Study drug. If some source data is stored on computer files only, the Principal Investigator will print patient data that are relevant to the Study for the purpose of enabling the source data to be verified. The printouts in question will be signed by the Principal Investigator, dated and filed as source documents. The Institute will authorize direct access to the source documents and to the remaining documentation of the Study Subjects that is required for the purpose of monitoring, audits and inspections and, in this regard, will adopt, in particular, all the necessary and most appropriate measures to ensure that this access takes place in full compliance with all applicable and current personal data protection laws (including D.Lgs. 196/2003 [<i>sic</i>: 196/2003] - entitled the Personal Data Protection Code - and subsequent amendments and supplements). The Institute undertakes to adopt suitable measures to prevent the accidental or premature destruction of said documents.</p>
<p>8 <u>Consenso del soggetto coinvolto nello Studio</u></p>	<p>8 <u>Consent of the Study Subject</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Prima che venga iniziata qualsiasi procedura dello Studio, in conformità con le GCP e le disposizioni normative applicabili, l'Istituto deve ottenere il consenso informato da parte di ciascun soggetto coinvolto nello Studio o del suo rappresentante legalmente riconosciuto. 	<ul style="list-style-type: none"> • In compliance with the GCP guidelines and the applicable legislation, before starting any Study procedure, the Institute must obtain the informed consent of each Study subject or of his/her legally authorized representative.
<ul style="list-style-type: none"> • In ottemperanza alle GCP, la CRO richiede che venga ottenuto in ogni caso il consenso informato per iscritto Il metodo seguito dallo Sperimentatore Principale per fornire informazioni in merito allo Studio al soggetto coinvolto nello Studio o 	<ul style="list-style-type: none"> • In accordance with GCP guidelines, the CRO requires that the informed consent be obtained in writing. The method followed by the Principal Investigator to provide information regarding the Study to the Study subject or his/her legally

<p>al suo rappresentante legalmente riconosciuto e per ottenere il relativo consenso deve essere conforme ad eventuali istruzioni del CE, e ricade tra le responsabilità dello Sperimentatore Principale. Una copia del foglio informativo e del modulo di consenso informato deve essere consegnata a tutti i soggetti coinvolti nello Studio o ai loro rappresentanti legalmente riconosciuti.</p>	<p>authorized representative and to obtain the respective consent must comply with any instructions given by the EC, and falls under the responsibilities of the Principal Investigator. A copy of the information sheet and informed consent form must be given to all Study subjects or their legally authorized representatives.</p>
<p>8.3 L'Istituto è altresì tenuto a riferire tempestivamente per iscritto al soggetto coinvolto nello Studio o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, eventuali nuove informazioni pertinenti lo Studio, che si rendano eventualmente disponibili e che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo Studio.</p>	<p>8.3 The Institute is also obliged to give prompt written notification to the Study subject or his/her legally authorized representative of any new information that is relevant to the Study, which may become available and which may influence the willingness of the subject to continue participating in the Study.</p>
<p>8.4 In qualità di Titolare dei Dati, lo Sperimentatore Principale per l'Istituto assicura che provvederà alla corretta conservazione del modulo di consenso informato sottoscritto dai pazienti arruolati per un periodo di 15 anni dal termine dello Studio.</p>	<p>8.4 In the capacity of Data Controller, the Principal Investigator for the Institute ensures that he or she will correctly file the informed consent form signed by the enrolled patients for a period of 15 years from the end of the Study.</p>
<p>9 <u>Verifiche ed ispezioni regolatorie</u></p>	<p>9 <u>Regulatory Audits and Inspections</u></p>
<p>9.1 L'Istituto prende atto ed accetta che lo Studio potrebbe essere soggetto a verifiche da parte della CRO e/o da parte dello Sponsor o sottoposta ad ispezione da parte delle autorità amministrative o regolatorie competenti, al fine di documentare l'autenticità dei dati registrati e il rispetto del Protocollo e delle disposizioni normative applicabili. Al riguardo, l'Istituto si impegna ad informare immediatamente, anche per iscritto, lo Sponsor e la CRO di qualsiasi ispezione o verifica in corso o anche solo prevista.</p>	<p>9.1 The Institute acknowledges and accepts that the Study may be subject to audits by the CRO and/or the Sponsor or may undergo an inspection by the competent administrative or regulatory authorities, in order to document the authenticity of the recorded data and the observance of the Protocol and applicable legislation. To this end, the Institute undertakes to immediately inform the Sponsor and the CRO, also in writing, of any inspection or audit that is already underway or is scheduled.</p>
<p>9.2 I soggetti che partecipano allo Studio</p>	<p>9.2 Study subjects must be informed of the</p>

11 <u>Pubblicazioni e Pubblicità</u>	11 <u>Publications and Publicity</u>
I risultati dello Studio appartengono allo Sponsor. Senza un previo espresso consenso scritto dello Sponsor, non è consentito all'Istituto ed ai suoi Rappresentanti di pubblicare, presentare o utilizzare alcun dato o risultato derivante dalla conduzione dello Studio in oggetto.	The results of the Study are the property of the Sponsor. Without the prior written consent of the Sponsor, the Institute and its Representatives are not permitted to publish, present or use any data or results deriving from the conduct of the Study in question.
La CRO e/o lo Sponsor potranno far uso dei contatti relativi sia all'Istituto che allo Sperimentatore, nonché riportare lo status dello Studio in specifiche newsletter e su siti internet, allo scopo di condurre questo Studio. Le newsletter (che potranno essere distribuite a tutti i centri partecipanti) e altre pubblicazioni in rete avranno lo scopo di fornire informazioni sullo Studio a potenziali pazienti, in modo da permettere loro di contattare i centri partecipanti.	The CRO and/or the Sponsor may use the contact details of both the Institute and Investigator and may report the status of the Study in specific newsletters and on websites, for the purposes of conducting this Study. The newsletters (which may be distributed to all the participating sites) and other online publications will have the purpose of providing information on the Study to potential patients in order to allow them to contact the participating sites.
Prima e durante lo svolgimento dello Studio, al Centro dello Studio/Sperimentatore Principale può essere chiesto di fornire i dati personali (come stabilito dalla legislazione applicabile sulla protezione dei dati) relativi allo stesso Centro dello Studio/Sperimentatore, al suo staff e ad altro personale che partecipa allo Studio ("Dati personali del centro"). Tali Dati Personali sul Centro potrebbero comprendere nomi, informazioni di contatto, esperienze lavorative, qualifiche, pubblicazioni, curricula, background formativo, informazioni finanziarie, informazioni di performance, strutture, capacità dello staff e altre informazioni relative alla conduzione di sperimentazioni da parte del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale. Lo Sponsor sarà il Responsabile del controllo dei Dati personali del centro, a meno che la CRO non gestisca i Dati personali del centro ai sensi del presente Contratto come farebbe un Responsabile del controllo dei dati; in tal caso la CRO può fungere da Responsabile del controllo dei Dati personali del centro, come applicabile ai sensi della gestione.	Before and during the performance of the Study, the Study Site/Principal Investigator may be asked to provide the personal data (as established by the applicable data protection legislation) relating to the Site/Investigator in question, their staff and other personnel who participate in the Study ("Personal Site Data"). This Personal Site Data may include names, contact information, work experience, qualifications, publications, CVs, education background, financial information, performance information, facilities, staff skills and other information relating to the conduct of Study by the Site/Principal Investigator. The Sponsor will be the Data Controller for Personal Site Data unless the CRO will manage said Personal Site Data pursuant to this Agreement in the same way as a Data Controller; in this case, the CRO would act as the Data Controller for Personal Site Data in relation to the management of said data.
Il Centro dello Studio/Sperimentatore Principale acconsentono con la presente all'uso e	The Study Site/Principal Investigator hereby agree to the use and processing of the Personal

all'elaborazione dei Dati Personali del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale e accettano di ottenere eventuali consensi aggiuntivi necessari per l'uso e l'elaborazione dei Dati Personali del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale da parte degli sperimentatori, dello staff e del personale, per i seguenti scopi: a) conduzione e interpretazione dello Studio; b) revisione da parte di agenzie governative o normative, dello Sponsor, di PPD e dei relativi agenti, affiliati e collaboratori; c) conformità ai requisiti legali o normativi; d) pubblicazione su www.clinicaltrials.gov e su siti web e database che perseguono uno scopo analogo; e) conservazione su database utilizzati per la selezione di centri in sperimentazioni cliniche future. Questo consenso autorizzerà anche il trasferimento di tali Dati Personali del Centro in Paesi diversi da quello del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale tra cui, ma non limitatamente ad essi, gli Stati Uniti, anche se in quei Paesi la protezione dei dati potrebbe essere assente o non sviluppata come quella vigente nel Paese del Centro dello Studio e dello Sperimentatore Principale. Il Centro dello Studio/Sperimentatore Principale garantisce che lo staff e il personale del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale secondo questa disposizione sono al corrente e acconsentono al fatto che i dati personali saranno usati, elaborati e conservati per gli scopi di cui sopra e potrebbero essere trasferiti in altri Paesi. Nel caso in cui il Centro dello Studio/Sperimentatore Principale non acconsentisse a fornire tale consenso, il Centro dello Studio/Sperimentatore Principale riconosce che il personale della CRO e lo Sponsor possono usare, fare riferimento a e divulgare ristampe di pubblicazioni scientifiche, mediche e di altro tipo che riportano il nome del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale, in conformità alle leggi applicabili sul copyright, a condizione che tale uso non costituisca l'approvazione di un prodotto o servizio commerciale da parte del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale. Il Centro dello Studio/Sperimentatore Principale non renderà noti i termini del presente Contratto o la sua correlazione con la CRO e/o lo Sponsor, né userà il nome dello Sponsor e/o della CRO in

Data of the Study Site/Principal Investigator and agree to obtain any additional consent required for the use and processing of the Personal Data of the Study Site/Principal Investigator from investigators, staff and personnel, for the following purposes: a) conduct and interpretation of the Study; b) review by governmental or regulatory agencies, the Sponsor, PPD and their respective agents, affiliates and collaborators; c) compliance with legal or regulatory requirements; d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that have a similar purpose; e) storage on databases used for the selection of sites for future clinical trials. This consent will also give authorization for the transfer of such Personal Site Data to countries other than the country of the Study Site/Principal Investigator, including but not limited to the United States, even if the data protection in those countries may not exist or may not be as developed as the one in place in the country of the Study Site and Principal Investigator. The Study Site/Principal Investigator guarantee that the staff and personnel of the Study Site/Principal Investigator, in accordance with this provision, are aware of and consent to the fact that the personal data will be used, processed and stored for the purposes set out above and may be transferred to other countries. If the Study Site/Principal Investigator do not agree to give their consent, the Study Site/Principal Investigator recognize that the staff of the CRO and Sponsor can use, make reference to and disclose printed copies of scientific and medical publications and any other type of publication that bears the name of the Study Site/Principal Investigator, in compliance with the applicable copyright laws, provided that said use does not constitute the approval of a commercial product or service by the Study Site/Principal Investigator. The Study Site/Principal Investigator will not disclose the terms of this Agreement or its relationship with the CRO and/or the Sponsor, nor will it use the name of the Sponsor and/or CRO in press releases, articles or other means of communication with

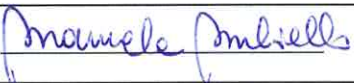
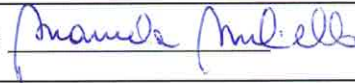
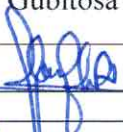
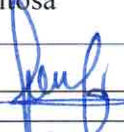
comunicati stampa, articoli o altri mezzi di comunicazione con il pubblico generale, senza previa ed esplicita approvazione scritta della parte il cui nome è oggetto della potenziale divulgazione.	the general public, without the prior and explicit written approval of the party whose name is the subject of the potential disclosure.
Inoltre la CRO e lo Sponsor possono usare i dati di contatto del Centro dello Studio/Sperimentatore Principale e lo stato dello studio in newsletter specifiche sullo Studio e sul web allo scopo di condurre lo Studio. Le newsletter possono essere distribuite a tutti i centri partecipanti e le pubblicazioni sul web sono finalizzate a fornire informazioni a potenziali pazienti in merito allo Studio, consentendo loro di contattare i centri partecipanti.	Furthermore, the CRO and the Sponsor may use the contact details of the Study Site/Principal Investigator and the status of the Study in specific newsletters concerning the Study and online for the purposes of conducting the Study. The newsletters may be distributed to all participating sites and the online publications are aimed at providing information to potential patients with regard to the Study, thereby allowing them to contact the participating sites.
12 <u>Contraente indipendente</u>	12 <u>Independent Contractor</u>
L'Istituto dichiara e riconosce di essere un contraente indipendente, e di non essere legato allo Sponsor e/o alla CRO da alcun rapporto associativo, di agenzia, di impiego o di rappresentanza. L'Istituto non ha alcun potere di rappresentanza dello Sponsor, né della CRO, e, pertanto, non è autorizzato a concludere né a sottoscrivere contratti o altri impegni che possano obbligare lo Sponsor e/o la CRO, né a prestare garanzie, esprese o implicite, in nome dello Sponsor e/o la CRO, senza la preventiva autorizzazione scritta di questi ultimi.	The Institute declares and recognizes that it is an independent contractor and is not bound to the Sponsor and/or the CRO by any associative, agency, employment or representative relationship. The Institute has no power to represent the Sponsor or the CRO and is therefore not authorized to enter into or sign contracts or other commitments binding the Sponsor and/or the CRO or to make explicit or implicit guarantees in the name of the Sponsor and/or the CRO, without the prior written authorization of said parties.
13 <u>Dichiarazioni e garanzie</u>	13 <u>Declarations and Guarantees</u>
13.1 L'Istituto prende atto ed accetta che il farmaco in Studio utilizzato nel corso dello Studio è un medicinale sviluppato esclusivamente dallo Sponsor.	13.1 The Institute acknowledges and agrees that the Study drug used in the Study is a medicinal product developed exclusively by the Sponsor.
13.2 Data la natura osservazionale dello Studio, non è necessaria una polizza assicurativa aggiuntiva rispetto a quella già prevista per la normale Pratica Clinica.	13.2 Given the observational nature of the Study, there is no need for an additional insurance policy compared to that already provided for normal clinical practice.

13.3 L'Istituto dichiara di avere adottato tutte le misure di sicurezza necessarie all'interno del Centro dello Studio, ivi comprese le procedure previste per la tutela della sicurezza del lavoro ex D.Lgs. n. 81/2008 e successive modifiche.	13.3 The Institute declares that it has adopted all the necessary safety measures at the Study Site, including the workplace safety protection procedures in accordance with D.Lgs. no. 81/2008 and subsequent amendments.
14 <u>Diritto di recesso e risoluzione</u>	14 <u>Right of Withdrawal and Termination</u>
14.1 Fatta salva la previsione di cui all'articolo 2 che precede, lo sponsor e/o la CRO avrà diritto di porre termine al presente Contratto prima del termine naturale, con preavviso scritto di almeno 30 giorni, per ognuno dei seguenti motivi:	14.1 Without prejudice to the provision under Article 2 above, the Sponsor and/or the CRO will be entitled to terminate this Agreement before its natural term by giving at least 30 days' written notice, for any of the following reasons:
g. se l'accordo tra la CRO e lo Sponsor di cui alla premessa d) dovesse sciogliersi per qualsiasi motivo;	g. if the agreement between the CRO and the Sponsor under recital d) is dissolved for any reason;
h. se i dati a disposizione dovessero indicare che non è sicuro continuare a somministrare il farmaco in Studio ai soggetti coinvolti nello Studio;	h. if the data available indicate that it is no longer safe to continue to administer the Study drug to the Study subjects;
i. se dovesse essere raggiunto il numero desiderato di soggetti arruolati a livello globale, anche se l'arruolamento presso il Centro dello Studio non fosse iniziato;	i. if the desired number of subjects enrolled worldwide is reached, even if enrollment at the Study Site has not begun;
j. per mutuo consenso, da manifestarsi per iscritto, fra lo Sponsor, l'Istituto e la CRO.	j. by mutual consent, to be expressed in writing, between the Sponsor, the Institute and the CRO.
14.2 Salvo che per le ipotesi disciplinate al successivo articolo 14.3, in ogni caso di violazione di quanto dichiarato, garantito o altrimenti assunto come obbligo da parte dell'Istituto nel presente Contratto, tra cui, a titolo esemplificativo, qualora l'arruolamento di pazienti validi fosse troppo lento per soddisfare le scadenze	14.2 Notwithstanding the hypotheses regulated in Article 14.3 below, in the event of any breach of the undertakings declared, guaranteed or otherwise assumed as an obligation by the Institute under this Agreement, including but not limited to the circumstance in which the enrollment of valid patients is too slow to meet the

<p>concordate, ovvero laddove il rispetto del Protocollo fosse scarso, o la registrazione dei dati ripetutamente poco accurata o incompleta, la CRO avrà il diritto di risolvere il Contratto ai sensi e per gli effetti dell'art. 1454 cod. civ., inviando all'Istituto una contestazione scritta di tale inadempimento recante l'espressa intimazione ad adempiere entro 15 (quindici) giorni dal ricevimento della stessa. Decorso detto termine senza che vi sia stato adempimento da parte dell'Istituto, il Contratto si intenderà risolto di diritto.</p>	<p>agreed schedule, or if the Protocol has not been sufficiently respected, or the data recording has been repeatedly inaccurate or incomplete, the CRO will be entitled to terminate the Agreement pursuant to and for the purposes of Article 1454 of the Italian Civil Code, by sending the Institute a written statement of such breach, giving an express order to fulfill the obligation within 15 (fifteen) days of receipt of said order. The Agreement shall be considered legally terminated if said term expires without the Institute having fulfilled its obligation.</p>
<p>14.3 Salvo quanto previsto ai precedenti articoli 14.1 e 14.2, qualora l'Istituto si renda inadempiente anche in una sola occasione ad uno solo degli impegni e/o delle dichiarazioni e garanzie prestate ai sensi degli articoli 1.2, 1.3, 2.2, 4.1, 4.2, 6.2, 8, 10, 11 del presente Contratto, la CRO avrà il diritto di risolvere immediatamente il Contratto, ai sensi e per gli effetti dell'art. 1456 cod. civ., inviando all'Istituto la relativa comunicazione scritta per lettera raccomandata a.r. la CRO ha la facoltà di concludere immediatamente questo Contratto se l'Istituto o lo Sperimentatore commettono una violazione dell'art. 1.1, mediante l'invio di una comunicazione scritta per raccomandata con ricevuta di ritorno.</p>	<p>14.3 Notwithstanding the provisions of Article 14.1 and 14.2 above, should the Institute default on even one occasion on any one of the commitments and/or representations and warranties given pursuant to Articles 1.2, 1.3, 2.2, 4.1, 4.2, 6.2, 8, 10 or 11 of this Agreement, the CRO will be entitled to terminate the Agreement with immediate effect, pursuant to and in accordance with Article 1456 of the Italian Civil Code, by giving the Institute a relative written notification thereof via registered letter with return receipt; the CRO has the right to conclude this Agreement immediately if the Institute or the Investigator commits a breach of Article 1.1, by sending a written communication by registered letter with acknowledgment of receipt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • L'esercizio del diritto di recesso dal Contratto o la risoluzione del Contratto ai sensi degli articoli che precedono e, in ogni caso, come da normativa applicabile, non faranno venir meno la perdurante validità ed efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 4.2, 4.4, 11, 13 del Contratto, salvo, in caso di risoluzione, il diritto al risarcimento del danno della CRO. 	<ul style="list-style-type: none"> • The exercise of the rights of withdrawal from the Agreement or termination of the Agreement pursuant to the articles above and, in any case, pursuant to applicable legislation, will have no impact on the continuing validity and effectiveness of the provisions under Articles 4.2, 4.4, 11 and 13 of the Agreement, without prejudice to the CRO's right to compensation for damages in the case of termination.

15 <u>Certificazione di inabilitazione</u>	15 <u>Certificate of Disqualification</u>
15.1 L'istituto afferma e garantisce che né l'Istituto od i suoi Rappresentanti, né altre persone impiegate per svolgere lo Studio oggetto del presente Contratto, sono (i) oggetto di inchiesta per una procedura di inabilitazione, o sono inabilitati a svolgere attività in base a qualsiasi disposizione di legge o regolamento applicabile vigente, oppure (ii) soggetti ad una procedura di interdizione o inabilitazione legale o sono già stati interdetti o inabilitati ai sensi di qualsiasi disposizione di legge o regolamento applicabile vigente. L'Istituto ed i suoi Rappresentanti inoltre, dichiarano e garantiscono di non essere mai stati coinvolti in attività e di non aver mai tenuto condotte che possano portare ad una procedura di inabilitazione o interdizione.	15.1 The Institute affirms and guarantees that neither the Institute nor its Representatives, nor any other persons employed to conduct the Study regulated under this Agreement, are (i) under inquiry for disqualification proceedings or have been disqualified from conducting activities pursuant to any current and applicable legal or regulatory provision, or (ii) under legal debarment or disqualification proceedings or have already been debarred or disqualified pursuant to any current and applicable legal or regulatory provision. The Institute and its Representatives also represent and warrant that they have never been involved in activities and have never engaged in conduct that may lead to disqualification or debarment proceedings.
15.2 Se nella vigenza del presente Contratto l'Istituto, i suoi Rappresentanti o altre persone impiegate per svolgere lo Studio (i) fossero poste sotto inchiesta per azioni che portino a inabilitazione o interdizione, ovvero (ii) fossero interdetti o inabilitati o (iii) fossero comunque coinvolti in condotte o attività che potrebbero portare a qualsiasi delle sopracitate azioni di interdizione o inabilitazione, detta parte dovrà immediatamente notificare per iscritto tale avvenimento alla CRO.	15.2 If, during the effective period of this Contract, the Institute, its Representatives or any persons employed to conduct the Study (i) are placed under inquiry for actions that lead to disqualification or debarment, or (ii) are debarred or disqualified or (iii) are in any way involved in conduct or activities that may lead to any of the aforementioned actions of debarment or disqualification, said party must give immediate written notification thereof to the CRO.
15.3 Ai fini del presente Contratto, l'inchiesta va ritenuta effettuata da qualsiasi autorità amministrativa o regolatoria che sia competente in merito alla materia oggetto di questo particolare Studio e/o ad altre leggi e regolamenti applicabili allo Studio.	15.3 For the purposes of this Agreement, an inquiry will be considered performed by any administrative or regulatory authority that is competent in the subject of this particular Study and/or other laws and regulations applicable to the Study.
16 <u>Miscellanea</u>	16 <u>Miscellaneous</u>
16.1 Il presente Contratto è vincolante per le	16.1 This Agreement is binding on the parties,

parti, i loro legali rappresentanti, successori e delegati; né nella sua interezza, né per i singoli diritti od obblighi che ne discendono, può essere ceduto/trasferito o integrato, sostituito o altrimenti modificato, nemmeno in parte, se non per atto scritto firmato da tutte le parti (addendum al contratto da sottoporre a parere del CE).	their legal representatives, successors and delegates. It cannot, in its entirety or in individual rights and obligations therein, be assigned/transferred or supplemented, replaced or otherwise modified, not even partially, unless this is done through a written legal instrument signed by all parties (addendum to the agreement subject to an EC opinion).
16.2 Il presente Contratto sostituisce qualsiasi precedente dichiarazione ed accordo, scritto od orale, tra le parti relativamente all'oggetto che intende regolare. Tutti gli obblighi qui descritti che comportino adempimenti successivi al termine del presente Contratto resteranno validi oltre la conclusione dello stesso, come qui regolato o altrimenti disposto <i>ex lege</i> .	16.2 This Agreement supersedes any previous written or oral declaration and agreement between the parties regarding the subject regulated hereunder. All obligations described herein whose requirements survive the termination of this Agreement will remain valid beyond the conclusion of the Agreement, as regulated hereunder or otherwise provided for <i>by law</i> .
<ul style="list-style-type: none"> Tutte le comunicazioni da effettuare in base al Contratto saranno fatte per iscritto, e saranno inviate a mezzo telefax (o per raccomandata a.r., ove così disposto nel Contratto) agli indirizzi delle parti di seguito indicati: 	<ul style="list-style-type: none"> All notifications to be made pursuant to the Agreement will be made in writing and will be sent by fax (or by registered letter with return receipt, where established in the Agreement) to the addresses of the parties indicated below:
se allo Sponsor, a:	if to the Sponsor, to:
Tesaro Inc. presso 1000 Winter St, Waltham	Tesaro Inc. at 1000 Winter St, Waltham
se all'Istituto, a: Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"	if to the Institute, to: Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Via F. Palasciano snc – 81100 - Caserta	Via F. Palasciano snc – 81100 - Caserta
All'attenzione del Legale Rappresentante dell'Ente	To the attention of the Legal Representant of the Entity
ovvero presso i diversi indirizzi o numeri di fax che le parti potranno comunicarsi successivamente, secondo le modalità sopra indicate.	or to the different addresses and fax numbers that the parties may subsequently communicate, according to the procedures described above.

17 <u>Legge applicabile e Foro competente</u>	17 <u>Applicable Law and Competent Jurisdiction</u>
17.1 Il presente Contratto è governato da e sarà interpretato secondo il diritto italiano.	17.1 This Agreement is governed by and will be interpreted in accordance with the Italian law.
<ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi controversia tra le parti, comunque connessa al presente Contratto, sarà devoluta alla competenza esclusiva del Foro di Napoli (competente per il Centro dello Studio). 	<ul style="list-style-type: none"> Any dispute that may arise between the parties that is connected to this Agreement will be referred to the exclusive jurisdiction of the Court of Napoli (competent for the Study Site).
Per la CRO	For the CRO
Il rappresentante legale	The legal representative
Dott.ssa Manuela Muliello	Dr. Manuela Muliello
Firma 	Signature 
Data <u>23-LUG-2020</u>	Date <u>23-JUL-2020</u>
Per L'Istituto: Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta	For the Institute: Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta
Il Direttore Generale	The General manager
Dott. Gaetano Gubitosa	Dr. Gaetano Gubitosa
Firma 	Signature 
Data <u>07.08.2020</u>	Date <u>07.08.2020</u>
Ai sensi e per gli effetti di cui agli articoli 1341 e 1342 del codice civile, si dichiara di aver attentamente esaminato e compreso, e di accettare specificatamente le disposizioni del presente Contratto di cui agli articoli di seguito richiamati: 1 (Conduzione dello Studio), 3 (Aspetti economico-finanziari), 4 (Informazioni confidenziali e proprietà intellettuale), 11 (Pubblicazioni), 12 (Contraente	Pursuant to and for the purposes of Articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code, they hereby declare that they have carefully reviewed and understood, and specifically accept the provisions of this Agreement under the articles referred to as follows: 1 (Conduct of the Study), 3 (Economic and Financial Aspects), 4 (Confidential Information and Intellectual Property), 11

indipendente), 13 (Dichiarazioni e garanzie), 14 (Diritto di recesso e risoluzione), 15 (Certificazione di inabilitazione), 16 (Miscellanea) e 17 (Legge applicabile e Foro competente).	(Publications), 12 (Independent Contractor), 13 (Representations and Warranties), 14 (Right of Withdrawal and Termination), 15 (Certificate of Disqualification), 16 (Miscellaneous) and 17 (Applicable Law and Competent Jurisdiction).
Per la CRO	For the CRO
Il rappresentante legale	The legal representative
Dott.ssa Manuela Muliello	Dr. Manuela Muliello
Firma <u>Manuela Muliello</u>	Signature <u>Manuela Muliello</u>
Data <u>23-LUG-2020</u>	Date <u>23-JUL-2020</u>
Per L'Istituto: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta	For the Institute: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Il Direttore Generale	The General manager
Dott. Gaetano Gubitosa	Dott. Gaetano Gubitosa
Firma <u>Gaetano Gubitosa</u>	Signature <u>Gaetano Gubitosa</u>
Data <u>07.08.2020</u>	Date <u>07.08.2020</u>
ALLEGATO A	EXHIBIT A
BUDGET E PAGAMENTI	BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE

ENTE: Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta

SPERIMENTATORE: Dr. Giacinto Turitto

BUDGET: Vedere Allegato A-1

PROGRAMMA DEL PAGAMENTO:

1.1 Beneficiario del pagamento:

Il Beneficiario di cui al presente Allegato A è l'Istituto.

Le parti convengono che il Beneficiario di seguito indicato è il Beneficiario dei pagamenti legittimato ai sensi del presente Contratto e che i pagamenti di cui al presente Contratto saranno effettuati solo al seguente Beneficiario:

NOME DEL BENEFICIARIO:	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
INDIRIZZO DEL BENEFICIARIO:	81100 Caserta Via Ferdinando Palasciano snc
P.IVA DEL BENEFICIARIO:	2201130610
Nome della banca:	UNICREDIT SPA
Indirizzo:	Piazza Vanvitelli – 81100 - Caserta
Città:	Caserta
Regione/Provincia	Campania
Cap:	81100
Stato:	Italia
IBAN (28 cifre)	IT17B0200814903000400006504

INSTITUTION: Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" Caserta

INVESTIGATOR: Dr. Giacinto Turitto

BUDGET: See Exhibit A-1

PAYMENT SCHEDULE:

1.1 Payee:

The Payee under this Exhibit A shall be the Institution.

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 NAME:	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
PAYEE ADDRESS:	81100 Caserta, Via Ferdinando Palasciano snc
PAYEE'S VAT NUMBER	2201130610
Bank Name	UNICREDIT SPA
Bank Street	Piazza Vanvitelli – 81100 - Caserta
Bank City	Caserta
Bank State/Province	Campania
Bank Postal Code	81100

Swift Code (8 or 11 caratteri)	UNICRITM1N9
---	-------------

L'Istituto presenterà alla CRO le istruzioni di pagamento complete e le coordinate bancarie, per iscritto, prima di effettuare qualsiasi pagamento ai sensi del presente documento. La CRO non effettuerà alcun pagamento aggiuntivo al Beneficiario ai sensi del presente Contratto senza la previa approvazione scritta dello Sponsor, né pagherà per qualsiasi procedura eseguita o trattamenti effettuati in violazione del Protocollo, salvo approvazione scritta dello Sponsor.

La P.IVA e il C.F. del Beneficiario dei pagamenti saranno richiesti prima di ogni pagamento ai sensi del presente Contratto.

1.2 Pagamenti periodici:

La CRO rimborserà il Beneficiario trimestralmente, per ogni visita completata per Paziente arruolato nello Studio, secondo quanto riportato agli Allegati A e A-1. I pagamenti saranno effettuati entro sessanta (60) giorni dal ricevimento della fattura valida. Il novanta per cento (90%) di ogni pagamento dovuto sarà effettuato sulla base dei dati relativi al trimestre precedente che sono stati inseriti nel sistema di acquisizione elettronica che supporta la visita del Paziente dello Studio. Il saldo delle somme dovute, fino al dieci per cento (10%), sarà proporzionato alla avvenuta verifica delle visite effettive dei Pazienti dello Studio, e sarà pagato dallo Sponsor o da suo delegato al Beneficiario previa accettazione finale da parte dello Sponsor di tutte le schede del CRF, di tutti i chiarimenti sui dati inseriti, la ricezione e l'approvazione di qualsiasi

Bank Country	Italy
IBAN (28 digits)	IT17B020081490300040 0006504
Swift Code (8 or 11 Characte rs)	UNICRITM1N9

Institution shall submit to CRO full payment instructions and bank details, in writing before any payment is made hereunder. CRO will not make any additional payments to Payee pursuant to this Agreement without the prior written approval of Sponsor nor will CRO pay for any procedures performed or treatments given in violation of the Protocol unless approved in writing by Sponsor.

The Payee's 9 Digit Tax Identification Number and SSN/EIN designation will be required before any payments can be made under this Agreement.

1.2 Periodic Payments:

CRO will reimburse the Payee quarterly, on a completed visit per Study Patient basis in accordance with this Exhibit A and A-1. These payments will be paid within sixty (60) days of receipt of valid invoice. Ninety percent (90%) of each payment due will be made based upon prior quarter enrollment data that has been entered in the electronic capture system supporting Study Patient visitation. The balance of monies earned, up to ten percent (10%), will be pro-rated upon verification of actual Study Patient visits, and will be paid by Sponsor or its designee to the Payee upon final acceptance by Sponsor of all CRF pages, all data clarifications issued, the receipt and

documento regolatorio aggiuntivo richiesto dallo Sponsor e/o da chi da lui designato, la restituzione di tutte le forniture non utilizzate allo Sponsor o a chi da lui designato e il soddisfacimento di tutte le altre condizioni applicabili stabilite nel presente Contratto e di tutti i termini e condizioni dallo stesso previsti.

TUTTI I QUESITI RELATIVI AI PAGAMENTI DELLO STUDIO O GLI ACCORDI FINANZIARI DOVRANNO ESSERE INDIRIZZATI ALLA CRO:

Email:

SM_InvestigatorPayments@syneoshealth.com

Subject Line: Protocol #3000-04-001; Project Code 1012514

Le CRF dovranno essere completate entro cinque (5) giorni lavorativi successivi a un contatto/visita richiesta dal protocollo con un paziente dello Studio, o dal ricevimento dei risultati degli esami del paziente, ricevuti i quali, le CRF dovranno essere completate entro due (2) giorni lavorativi durante la raccolta dei dati che precede la revisione dei dati o il blocco del database. Su richiesta dello Sponsor o di chi da lui designato, l'Istituto o lo Sperimentatore correggeranno prontamente eventuali errori e/o omissioni nelle CRF e metteranno a disposizione dello Sponsor e/o dei suoi designati le CRF corrette e tutta la documentazione aggiuntiva per ulteriori verifiche.

Le CRF saranno considerate valide ai fini del pagamento in base allo status del Paziente dello Studio se indicato:

- In corso/attivo: visite completate/procedure interamente pagabili.
- Interruzione del trattamento:

approval of any outstanding regulatory documents as required by Sponsor and/or its designee, the return of all unused supplies to Sponsor or its designee, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Agreement and all terms and conditions thereof.

ALL QUESTIONS REGARDING STUDY PAYMENTS OR FINANCIAL ARRANGEMENTS SHOULD BE DIRECTED TO CRO:

Email:

SM_InvestigatorPayments@syneoshealth.com

Subject Line: Protocol #3000-04-001; Project Code 1012514

CRFs shall be completed within five (5) business days following an interaction/visit required under the Protocol with a Study Patient, or of receipt of the Study Patient's test results, provided that, during data clean up leading up to a data review or database lock, then CRFs shall be completed within two (2) business days. At the request of Sponsor or its designees, Institution or Investigator will promptly correct any errors and/or omissions to the CRFs and will make available to Sponsor and/or its designees the corrected CRFs and supporting records for further verification.

CRF will qualify for payment based on Study Patient status as follows:

- Ongoing/Active: completed visits/procedures fully payable.
- Discontinued from Treatment: prorated for the number of completed

proporzionale al numero di visite/procedure completate. Le valutazioni di follow-up richieste dal Protocollo saranno pagate in conformità con il Budget.

- Ritiro dallo Studio: proporzionale al numero di visite/procedure completate.

Le CRF non saranno considerate valide ai fini del pagamento in caso di una violazione da parte dell'Istituto o dello Sperimentatore nei seguenti casi:

- Violazione grave del protocollo.
- Violazione della legge o dei regolamenti applicabili, incluso, senza limitazioni, l'HIPAA.

1.3 Pagamento finale:

In deroga ai criteri definiti nella precedente sezione 1.2 (Pagamenti periodici), il pagamento finale è subordinato alle seguenti condizioni aggiuntive:

- a) tutte le visite di Studio dei pazienti richieste dal protocollo sono state completate; e
- (b) lo Sponsor ha ricevuto tutti i dati del paziente in una forma idonea all'elaborazione dei dati; e
- (c) tutte le richieste di chiarimento sui dati sono state risolte in modo soddisfacente per lo Sponsor; e
- d) lo Sponsor ha verificato che tutta la documentazione regolatoria richiesta sia completata, e
- (e) l'Istituto abbia restituito tutto il materiale allo Sponsor; e
- f) la visita di fine dello Studio sia stata completata; e

visits/procedures. Follow up assessments required per Protocol will be paid in accordance with Budget.

- Discontinued from the Study: prorated for the number of completed visits/procedures.

CRF will not qualify for payment in the event of a violation by Institution or Investigator as follows:

- Material Protocol violation.
- Violation of Applicable Law or regulation, including, without limitation, HIPAA.

1.3 Final Payment:

Notwithstanding the criteria defined in Section 1.2 above (Periodic Payments), the final payment shall be contingent upon the following additional conditions:

- (a) all Protocol required Study Patient visits have been completed; and
- (b) Sponsor has received all Study Patient data in a form suitable for analysis; and
- (c) all data clarification queries have been resolved to Sponsor's satisfaction; and
- (d) Sponsor has verified that all required regulatory documentation is complete, and
- (e) Institution has returned all material to Sponsor; and
- (f) the Study close-out visit has been completed; and

(g) l'Istituto abbia inviato le fatture finali entro trenta (30) giorni dalla visita di chiusura.

L'Istituto avrà sessanta (60) giorni di tempo dal ricevimento del pagamento finale ai sensi del presente Contratto per identificare le discrepanze e risolvere eventuali controversie di pagamento con lo Sponsor o la CRO.

1.4 Costi aggiuntivi:

Se l'Istituto sosterrà costi aggiuntivi rispetto al Budget, deve essere fornita una giustificazione scritta allo Sponsor per revisione e approvazione, e il pagamento di tali costi è soggetto all'approvazione scritta dello Sponsor e alla ricezione di una fattura valida.

1.5 Violazione del Protocollo:

I pagamenti per i Pazienti che si ritiene siano stati arruolati in violazione del Protocollo, ma che possono essere inclusi nell'analisi di efficacia, potrebbero essere effettuati, a discrezione dello Sponsor, fino al momento in cui la violazione si è verificata. È richiesta una fattura.

1.6 Pagamenti pro rata:

In caso di interruzione anticipata dello Studio, il pagamento sarà calcolato proporzionalmente a quanto effettuato. L'Istituto riceverà pagamenti proporzionali per i Pazienti che non completano lo Studio. Il pagamento includerà solo i Pazienti che siano stati arruolati oltre la data di conclusione anticipata dello Studio. È richiesta una fattura.

(g) Institution has provided final invoices within thirty (30) days of close out visit.

Institution shall have sixty (60) days from the receipt of the final payment under this Agreement to identify discrepancies and resolve any payment disputes with Sponsor or CRO.

1.4 Non-Cancelable Costs:

If non-cancelable costs are incurred by Institution in accordance with the Budget, written justification must be provided to Sponsor for review and approval, and payment of such costs is subject to Sponsor's written approval and receipt of a valid invoice.

1.5 Protocol Violation:

Payments for Study Patients who are deemed to have been in violation of the Protocol but that allows them to be included in efficacy analysis may be paid up to the point when the violation occurred at the discretion of Sponsor. An invoice will be required.

1.6 Pro-Rata Payments:

Should the Study be prematurely discontinued, the payment will be calculated on a pro rata basis. Institution may be paid on a pro rata basis for payment for Study Patients who do not complete the Study. Payment will include only those Study Patients who were enrolled in the Study no later than the premature termination date of the Study. An invoice will be required.

1.7 Imposte:

Tutti i pagamenti sono soggetti alle ritenute fiscali previste dalla legge applicabile. I pagamenti indicati nel bilancio dello Studio non includono tasse di alcun tipo. L'Istituto riconosce e conviene che il Beneficiario sarà l'unico responsabile del pagamento di tutte le imposte federali, statali e locali applicabili in relazione a tutti i pagamenti effettuati ai sensi del presente Contratto, e lo Sponsor e la CRO non avranno alcuna responsabilità per la ritenuta o il pagamento di tali imposte per conto dell'Istituto o del Beneficiario.

2. Altri pagamenti:

Il pagamento di altre tasse o spese sarà effettuato come segue e come indicato nell'Allegato A-1 e sulla base della ricezione di una fattura valida che soddisfi i criteri di pagamento e come segue:

2.1 Start-up Fees: Le spese di Start-up per un importo di € 1.352,00 saranno pagate al momento della firma del presente Contratto, della conferma della seduta CE e dell'approvazione, del completamento della visita di apertura del Centro dello Studio presso l'Istituto e della ricezione della fattura. Le spese di Start-up non sono rimborsabili e coprono i costi amministrativi per l'avvio dello Studio.

3. Istruzioni per il pagamento:

Le fatture relative allo Studio per costi fatturabili/condizionali dovranno essere inviate allo Sponsor o suo delegato, insieme con appropriata documentazione di supporto (come ricevute e fatture di terzi soggetti), per

1.7 Tax Withholdings:

All payments are subject to withholding taxes required by applicable law. Payments shown in the Study Budget do not include tax of any type. The Institution acknowledges and agrees that Payee shall be solely responsible for payment of any and all applicable federal, state, and local taxes with respect to all payments made pursuant to this agreement, and Sponsor and CRO shall have no responsibility whatsoever for withholding or paying such taxes on behalf of the Institution or Payee.

2. Other Payments:

Payment for other fees or expenses will be made as follows and as stated on Exhibit A-1 and based upon the receipt of a valid invoice meeting payment criteria and as follows:

2.1 Start-up Fees: Start-up fees in the amount of € 1.352,00 will be paid upon execution of this Agreement, confirmation of EC meeting and approval, and completion of Study Site initiation visit and receipt of invoice. Start-up fees are non-refundable and cover administrative costs for Study start-up.

3. Payment Instructions:

Invoices pertaining to this Study for invoiceable/conditional items should be submitted to Sponsor or its designee, together with appropriate supporting documentation (e.g., receipts, and third-party invoices), for reimbursement at the following address:

ottenere i pagamenti richiesti al seguente indirizzo:

Tesaro, Bio Netherlands B.V.
C/O Attn. Investigator Payment
Department
Syneos Health UK Limited
Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road
Farnborough
Hampshire
GU14 7BF, UK
VAT: GB806650142
Re: Project Code 1012514
E-mail:
SM_InvestigatorPayments@syneoshealth.com

Tutte le queries relative ai pagamenti al seguente indirizzo:

SM_InvestigatorPayments@syneoshealth.com

Le fatture devono contenere le seguenti informazioni o saranno restituite, il che ritarderà il pagamento:

- Nome dell'Istituto
- Nome dello sperimentatore
- Numero di protocollo: 3000-04-001
- Codice progetto 1012514
- Data fattura
- Data e descrizione del servizio fornito
- Documentazione di supporto (es. fatture di terzi, ricevute)
- se il beneficiario è registrato ai fini IVA, il numero di P.IVA o, in caso di applicazione del meccanismo di inversione contabile IVA, la nota "inversione contabile IVA applicabile".

Lo Sponsor o un suo incaricato effettuerà il pagamento in favore del Beneficiario entro sessanta (60) giorni dalla ricezione della fattura e della documentazione richiesta, in base al

Tesaro, Bio Netherlands B.V.
C/O Attn. Investigator Payment
Department
Syneos Health UK Limited
Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road
Farnborough
Hampshire
GU14 7BF, UK
VAT: GB806650142
Re: Project Code 1012514
E-mail:
SM_InvestigatorPayments@syneoshealth.com

All payment related queries may be directed to:
SM_InvestigatorPayments@syneoshealth.com

Please note that invoices must contain the following information or they will be returned, which will delay payment:

- Institution Name
- Investigator Name
- Protocol Number 3000-04-001
- Project Code 1012514
- Invoice Date
- Date & Description of service provided
- Supporting documentation (i.e. third party invoices, receipts)
- if the Payee is VAT registered, the VAT registration number or if VAT reverse charge mechanism applies, the note "VAT reverse charge applicable".

Sponsor or its designee will reimburse the Payee within sixty (60) days of invoice receipt and other required documentation on a completed visit per Study Patient basis in accordance with the attached Budget and this Payment Schedule.

Budget allegato e al presente Programma di Pagamento.

EXHIBIT A-1

Study Budget

Study Details

Study Code:	3000 04 001
Drug / Compound:	Zejula
Title:	Post-authorization safety study to evaluate the risks of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia and secondary primary malignancies in adult patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer receiving maintenance treatment with Zejula® (niraparib)

Visit Description (5)	Italy	Sub-Study: All Budgets
-----------------------	-------	------------------------

Description	Short Name
Enrollment	En
Interval Data Collection	IDC
Interim Report 500 patient years data	IR
End of Study	EOS

Visit Schedule	Italy	Sub-Study: All Budgets
----------------	-------	------------------------

Cost Per Procedure View

Code	Procedure	En	IDC ⁽¹⁾	IR	EOS
INCON	Informed Consent	€ 31			
INCEX	Inclusion/Exclusion Criteria	€ 29			
Procedures Sub Total (€)		€ 60	€ 0	€ 0	€ 0

NP004	Physician Time-collection of baseline data	€ 85	€ 85		
NP001	Study Coordinator - Collection of interval data	€ 15	€ 15		
NP012	EDC	€ 14	€ 14	€ 14	€ 14
NP105	Physician: Oncology - Per Hour			€ 45	€ 45
Non Procedures Sub Total (€)		€ 114	€ 114	€ 59	€ 59

Overhead (all costs)	17%	€ 30	€ 19	€ 10	€ 10
Total Cost Per Visit with Overhead(€)		€ 204	€ 133	€ 69	€ 69

Total Cost Per Patient (€)	€ 475
-----------------------------------	--------------

⁽¹⁾ Per IDC completed as per Protocol will be reimbursed with the amount of the IDC visit.

Non- Visit Site Costs (Euro)	
Start-up Fee	1.352,00
Administrative costs	1.560,00
Investigator meeting attendance: Reimbursement max per resource, per day, for regional travel	613,00

Per la CRO:	For the CRO:
Il legale rappresentante	The legal representative
Dott.ssa Manuela Muliello	Dr. Manuela Muliello
Firma <u>Manuela Muliello</u>	Signature <u>Manuela Muliello</u>
Data <u>23-04-2020</u>	Date <u>23-JUL-2020</u>
Per l'Istituto: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta	For the Institute: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Il Direttore Generale	The General manager
Dott. Gaetano Gubitosa	Dott. Gaetano Gubitosa
Firma <u>Gaetano Gubitosa</u>	Signature <u>Gaetano Gubitosa</u>
Data <u>07.08.2020</u>	Date <u>07.08.2020</u>
Per presa visione	For acknowledgement
Lo Sperimentatore Responsabile: Dott. Giacinto Turitto	The Principal Investigator: Dr. Giacinto Turitto
Firma <u>Giacinto Turitto</u>	Signature <u>Giacinto Turitto</u>
Data <u>31/07/2020</u>	Date <u>31/07/2020</u>