

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5****N. 775/AV5 DEL 22/06/2018**

Oggetto: Autorizzazione dello Studio Clinico “QUANTUM-COVANCE” proposto da Covance Clinical and Periapproval Services Ltd, da effettuare presso l’U.O.C. di Ematologia della Area Vasta 5.

**IL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5**

- . . . -

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

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

VISTA l’attestazione del Dirigente Bilancio in riferimento al bilancio annuale di previsione;

- D E T E R M I N A -

- di autorizzare l’esecuzione dello Studio clinico “QUANTUM-COVANCE” proposto da Covance Clinical and Periapproval Services Ltd, presso la U.O. di Ematologia dello Stabilimento Ospedaliero Mazzoni, nelle modalità tutte previste nella relativa convenzione tra le parti;
- di dare atto che, relativamente allo Studio in parola, la Ditta corrisponderà i compensi indicati all’art. 3 della menzionata convenzione;
- di riservarsi l’adozione di apposito atto, al termine della sperimentazione, per le modalità di introito della somma e la ripartizione della stessa secondo quanto indicato nel documento istruttorio;
- di trasmettere copia del presente atto, per l’esecuzione e quant’altro di competenza, alla Segreteria Comitato Etico Asur nonché al Collegio Sindacale a norma dell’art. 17 della L.R. 26/96 e s.m..

**IL DIRETTORE DI AREA VASTA 5
(Avv. Giulietta Capocasa)**

La presente determina consta di n. 43 pagine, di cui 40 di allegato.

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

U.O.C. URP E QUALITA'

Riferimenti Normativi

- Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, ad oggetto: *“Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”*;
- Decreto del Ministero della Salute del 12/05/2006, ad oggetto *“Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”*;
- Decreto Legislativo n. 200 del 6/11/2007, ad oggetto: *“Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”*;
- Legge n. 189 del 8/11/2012 (c.d. Riforma Balduzzi), ad oggetto: *“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”*;
- Delibera di Giunta Regione Marche n.244 del 20/3/2017, ad oggetto: *“Disposizioni concernenti i Comitati Etici della regione Marche, revoca della n.1104 del 29/9/2014 “DL n. 158/2012 Disposizioni concernenti il Comitato Etico regionale (CER) delle Marche”*;
- Determina del Direttore n. 422/AV5 del 30/03/2017 dell' Area Vasta 5 ad oggetto: *“Approvazione e recepimento del Regolamento di Area vasta per la gestione delle sperimentazioni cliniche”*.

Motivazioni

Il Decreto del Ministero della Salute del 12.5.2006 detta disposizioni in merito ai requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Con determina del Direttore Generale dell' Asur n. 3 del 3.1.2008, in applicazione del citato Decreto Ministeriale, si è provveduto all'istituzione e costituzione del comitato etico dell' Asur ed all'approvazione del relativo statuto.

Il Dr. Piero Galieni, Direttore dell'U.O.C. di Ematologia di Area Vasta 5, in data 1/2/2018, ha chiesto l'autorizzazione della Direzione ed il parere del Comitato Etico Regionale per partecipare allo Studio Clinico “QUANTUM-COVANCE” proposto da Covance Clinical and Periapproval Services Ltd.

Il Dr. Piero Galieni, Direttore Medico della UO di Ematologia ha inviato domanda di autorizzazione aziendale e richiesta di parere al CERM, rispetto allo studio in parola, dalla quale risulta che:

- lo studio decorrerà dalla data di autorizzazione e terminerà presumibilmente il mese di febbraio 2020;
- lo sperimentatore principale è il Dott. Piero Galieni, insieme alla Dr.ssa Catia Bigazzi ed al coll. Tecnico Dr. Stefano Angelini;
- saranno arruolati n. 5 pazienti;
- l'impegno è quantizzato in n. 2 ore mensili per paziente (24 h annuali);
- non è previsto alcun costo a carico dell' Amministrazione;

Il Comitato Etico Regionale Marche ha proceduto, nella seduta del 10/5/2018, all'accettazione del parere unico in merito allo Studio in oggetto, come da verbale trasmesso con nota ASUR prot. n. 14101 del 17/5/2018.

Si ritiene, pertanto, di poter procedere ad autorizzare l'esecuzione dello studio in oggetto, tenuto conto che:

- a) lo studio sarà condotto nel pieno rispetto della dichiarazione di Helsinki ed in conformità alle norme di buona pratica clinica (D.M. 27.4.1992 pubblicato sulla G.U. Suppl. n. 139 del 15.6.92), al D.M. 12.5.2006 ed alle relative Linee guida di cui alla determina DG Asur n. 3/2008;
- b) per la conduzione dello studio suddetto non è previsto alcun costo a carico dell'Amministrazione;
- c) i compensi erogati dalla Ditta in parola, con le modalità ed i tempi stabiliti dalla convenzione citata, nel corso ed al termine della sperimentazione stessa verrà ripartito, con apposita determina, con le modalità previste nella Determina del Direttore n. 422/AV5 del 30/03/2017 dell'Area Vasta 5 ad oggetto: "Approvazione e recepimento del Regolamento di Area vasta per la gestione delle sperimentazioni cliniche"

Per le considerazioni sopra esposte,

SI PROPONE

- di autorizzare l'esecuzione dello Studio clinico "QUANTUM-COVANCE" proposto da Covance Clinical and Periapproval Services Ltd, presso la U.O. di Ematologia dello Stabilimento Ospedaliero Mazzoni, nelle modalità tutte previste nella relativa convenzione tra le parti;
- di dare atto che, relativamente allo Studio in parola, la Ditta corrisponderà i compensi indicati all'art. 3 della menzionata convenzione;
- di riservarsi l'adozione di apposito atto, al termine della sperimentazione, per le modalità di introito della somma e la ripartizione della stessa secondo quanto indicato nel documento istruttorio;
- di trasmettere copia del presente atto, per l'esecuzione e quant'altro di competenza, alla Segreteria Comitato Etico Asur nonché al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m..

Il Responsabile fase Istruttoria
(Dr.ssa Sonia Izzi)

Il Responsabile del Procedimento
(Massimo Lauri)

Il Dirigente f.f.
U.O.C. URP e Qualità
(Dott. Cesare Milani)

ATTESTAZIONE DEL DIRIGENTE /RESPONSABILE DELL'U.O. ECONOMICO FINANZIARIA

Il sottoscritto, vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, attesta che il presente atto non comporta oneri a carico del Budget.

Il Dirigente ff
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
(Dott. Cesare Milani)

- ALLEGATI -

. n. 1 convenzione tra le parti.



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | CLINICAL TRIAL AGREEMENT | CONVENZIONE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA |
| | With | Tra |
| | Daiichi Sankyo, Inc. with registered office at 211 Mount Airy Road, Basking Ridge NJ 07920- 2311, United States, Tax Code 13- 391-4479 (hereinafter "Sponsor"), represented by Covance Inc. in the person of | Daiichi Sankyo, Inc. con sede legale in 211 Mount Airy Road, Basking Ridge NJ 07920-2311, Stati Uniti, CF 13-391-4479/P. IVA13-391-4479 (di seguito "Sponsor"), rappresentata da Covance Inc. nella persona di |
| | <u>MAURO GERMINANO</u> | <u>MAURO GERMINANO</u> |
| | Legally Authorized Representative | Rappresentante Legalmente Autorizzato. |
| | and | e |
| | ASUR AREA VASTA N. 5, Via degli Iris 1, 63100 Ascoli Piceno Fiscal Code and VAT 02175860424 (hereinafter "Hospital") | ASUR AREA VASTA N. 5, Via degli Iris 1, 63100 Ascoli Piceno, C.F. e p. IVA 02175860424 (di seguito "Azienda") |
| | Referred to individually as the "Party" and jointly as the "Parties" | Indicate individualmente come la "Parte" e congiuntamente come le "Parti" |
| | WHEREAS | PREMESSO |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| (a) clinical and pharmacological trials are one of the commitments of the National Health Service; | (a) che la sperimentazione clinica e farmacologica è uno degli obiettivi del S.S.N.; |
| (b) the Sponsor intends to carry out a Clinical Trial entitled " A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled study of Quizartinib Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Maintenance Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First)" (hereinafter referred to as the "Trial"), identified at the Osservatorio Nazionale Sperimentazione Cliniche [National Monitoring Centre for | (b) che lo Sponsor intende effettuare la Sperimentazione clinica dal titolo ""Studio di fase 3, in doppio cieco, controllato verso placebo volto a valutare quizartinib somministrato in associazione con chemioterapia di induzione e consolidamento e somministrato come terapia di mantenimento in soggetti di età compresa tra 18 e 75 anni con recente diagnosi di leucemia mieloide acuta FLT3-ITD(+) (QuANTUM-First)"" (nel seguito denominata "la Sperimentazione"), |

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|---|---|
| | | |
| <p>Clinical Trials] of the AIFA [Italian Medicines Agency] under the EudraCT N° 2015-004856-24;</p> | <p>identificata presso l'Osservatorio Nazionale Sperimentazione Cliniche dell'AIFA con il Codice EudraCT n° 2015-004856- 24;</p> | |
| <p>(c) the Hospital, having obtained in the area of its competence all necessary authorisations from the responsible bodies, is willing to carry out the Trial within the "UOC di Ematologia"- facility of the Hospital;</p> | <p>(c) che l'Azienda, avendo ottenuto per quanto di propria competenza, ogni necessaria autorizzazione da parte degli organi a ciò deputati, è disponibile ad eseguire la Sperimentazione all'interno della struttura UOC di Ematologia dell'Azienda;</p> | |
| <p>(d) Dr. Piero Galieni, Director of the "UOC di Ematologia" facility (hereinafter referred to as the "Site"), has declared his/her willingness to carry out the Trial;</p> | <p>(d) che il Dott. Piero Galieni, Direttore della struttura "UOC di Ematologia"- (in seguito denominato "Centro"), ha dichiarato la propria disponibilità ad effettuare la Sperimentazione;</p> | |
| <p>(f) the said opinion applies to the Protocol given above;</p> | <p>(f) che, nell'ambito di detto parere, è da comprendersi il Protocollo sopra descritto;</p> | |
| | | TM |
| <p>SITE SPECIFIC CONTRACT_Bilingual_Dr. Galieni dated 13March 2018</p> | <p>Pagina 3 di 68</p> |  |

ALBO PRETORIO

| | |
|---|---|
| (g) the Sponsor has not received, within the time periods laid down by law, any reasoned objections from the Competent Authority; | (g) che lo Sponsor non ha ricevuto, entro i termini di Legge, obiezioni motivate da parte dell'Autorità Competente; |
|---|---|

| | |
|--|---|
| (h) in Decision N° ----/DG of ---- the Hospital authorised the implementation of the aforesaid trial and approved the conclusion of the present agreement; | (h) che con Determina n. ---- /DG del ----- l'Azienda ha autorizzato lo svolgimento della sperimentazione in oggetto ed ha approvato la stipula della presente convenzione; |
|--|---|

| | |
|--|--|
| NOW THEREFORE THE PARTIES AGREE AS FOLLOWS | TUTTO CIÒ PREMESSO, LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE |
|--|--|

Preamble

Premesse

| | |
|--|--|
| The preamble constitutes an integral and substantial part of the present contract. | Le premesse costituiscono parte integrante e sostanziale del presente contratto. |
|--|--|

1. Subject of the contract

1. Oggetto del contratto

| | |
|---|---|
| a) The Sponsor assigns to the Hospital, which accepts it, the task of carrying out the Trial. | a) Lo Sponsor conferisce all'Azienda, che accetta, l'incarico di condurre la Sperimentazione. |
|---|---|

| | |
|---|---|
| b) The Trial, which will have the staff and facilities of the | b) La Sperimentazione, che si avvarrà del personale e delle |
|---|---|

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| Hospital available to it, must be carried out within the Site, under the responsibility of Dr. Piero Galieni (hereinafter referred to as the "The Trial Investigator"). | strutture dell'Azienda, dovrà essere eseguita all'interno del Centro, sotto la responsabilità del Dott Piero Galieni (nel seguito denominato "il Responsabile della Sperimentazione"). |
|---|--|

| | |
|---|---|
| c) It will be carried out on an approximate number of 5 patients who have given their informed consent, the obtaining of which will constitute an obligation for the Hospital and, through it, for the Trial Investigator, who will inform the Sponsor accordingly. | c) Verrà condotta su un numero indicativo di 5 pazienti, che abbiano espresso il loro consenso informato, il cui ottenimento costituisce un obbligo a carico dell'Azienda, e per essa il Responsabile della Sperimentazione, che ne informerà lo Sponsor. |
|---|---|

| | |
|---|--|
| d) It is specified that, for this Trial, the recruitment of patients is of the competitive kind and may therefore be closed when the total number of patients provided for in the Protocol has been reached, independently of the number of patients recruited by the individual sites. | d) Si precisa che, nell'ambito di questa Sperimentazione, il reclutamento dei pazienti è di tipo competitivo e potrà quindi essere chiuso, al raggiungimento del numero di pazienti totali previsti dal protocollo di Sperimentazione, indipendentemente dal numero di |
|---|--|

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|---|--|--|
| | | pazienti reclutati dai singoli centri. |
| e) It remains understood that, with regard to recruitment, the Hospital will be obliged to ensure compliance with the provisions in force since 1st January 2004 pursuant to Legislative Decree N° 196/2003 ("Personal Data Protection Code"), in its capacity as Data Controller, with particular regard to the provisions concerning the information sheet, the obtaining of consent, data processing, the adopting of protective measures and the communication of sensitive data, and, subsequently, the Sponsor will be responsible for complying with the said regulations in its capacity as Data Processor and in the context of any transfer of the aforesaid data abroad. | e) Resta inteso che, nell'ambito del reclutamento, sarà obbligo dell'Azienda attivarsi per il rispetto delle disposizioni in vigore dal 1° gennaio 2004 in conformità al D.Lgs n°196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali"), in qualità di titolare del trattamento, con particolare riguardo a quanto stabilito in ordine all'informativa, all'acquisizione del consenso, al trattamento, all'adozione di misure protettive e alla comunicazione dei dati sensibili, e, successivamente, sarà cura dello Sponsor osservare la citata normativa in qualità di responsabile e nell'ambito dell'eventuale trasferimento all'estero dei dati medesimi. | |
| f) The Parties, in their respective qualities as | f) Le Parti, nelle rispettive qualità di titolari autonomi del | |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| | |
| <p>autonomous Data Processing Controllers, undertake to comply with the provisions of Legislative Decree 196/03 and subsequent amendments and additions, the Guidelines of the Authority for the Processing of Personal Data in the context of clinical trials of medicinal products (with particular reference to the profiles regarding the data processing methods, data requisites, notification, appointment of Processors and Persons Responsible, the safekeeping and safety of the information). The Parties undertake, each in the area of its competence, to adopt all technical and organisational safety measures imposed by the applicable legal provisions and guidelines in order to protect the data gathered in the execution of the Trial against all accidental or</p> | <p>trattamento dei dati si impegnano a rispettare le disposizioni del Lgs. 196/03 e successive modifiche ed integrazioni, le Linee Guida del Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle Sperimentazioni Cliniche di medicinali (con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla notificazione, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e sicurezza delle informazioni. Le Parti si impegnano, ciascuna per la parte di propria competenza, ad adottare tutte le misure di sicurezza sia tecniche che organizzative imposte dalle norme applicabili e linee guida, per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro ogni</p> |

TM



ALBO PRETORIO

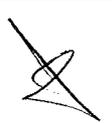
| | | |
|--|--------------------------------------|--|
| | | |
| illicit destruction or accidental loss | accidentale o illegittima | |
| or damage, falsification, non- | distruzione o accidentale perdita | |
| authorised disclosure or access | e danno, alterazione, | |
| and against all other illicit or non- | divulgazione o accesso non | |
| authorised forms of processing. | autorizzati e contro tutte le altre | |
| | illegittime e non autorizzate forme | |
| | di trattamento. | |
| g) The Trial will be carried out | g) La Sperimentazione sarà | |
| in accordance with the applicable | condotta, secondo le vigenti | |
| provisions in force, in the most | disposizioni in materia, nel più | |
| scrupulous compliance with the | scrupoloso rispetto del | |
| Protocol, which has been read, | Protocollo, letto, datato e | |
| dated and signed for acceptance | sottoscritto, per accettazione, dal | |
| by the Trial Investigator, in | Responsabile della | |
| accordance with all national and | Sperimentazione, in conformità a | |
| Community legal and regulatory | tutte le normative nazionali e | |
| provisions governing Clinical | comunitarie che disciplinano la | |
| Trials and in compliance with the | Sperimentazione clinica e nel | |
| ethical and deontological | rispetto dei principi etici e | |
| principles underlying medical | deontologici che ispirano l'attività | |
| activity | medica | |
| 2. Obligations of the Trial | 1. Obblighi del Responsabile | |
| Investigator | della Sperimentazione | |
| In carrying out the Trial, the | Nella conduzione della | |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|---|
| Investigator must: | Sperimentazione, il Responsabile |
| | della Sperimentazione dovrà: |
| a) conduct the said trial in accordance with the protocol, | a) condurre la stessa in accordo al protocollo, |
| b) ensure that all the information given on the Case Report Forms (CRFs) is accurate and complete and that it corresponds exactly with the original data, | b) verificare che tutte le informazioni riportate sulle Schede Raccolta Dati (CRF) siano accurate, complete e corrispondano esattamente con i dati originali, |
| c) regularly transmit all data regarding the Trial to the Sponsor, | c) trasmettere regolarmente allo Sponsor tutti i dati relativi alla Sperimentazione, |
| d) inform the Sponsor and the C.E.R.M. [Ethics Committee of the Marche Region] of the occurrence of any serious, unexpected adverse event connected with the Investigational Medicinal Product, | d) avvisare lo Sponsor ed il C.E.R.M. della insorgenza di qualsiasi evento avverso grave ed inatteso correlato al Farmaco Sperimentale, |
| e) keep a list of the patients participating in the Trial, of the clinical observations, the | e) mantenere un elenco di identificazione dei pazienti che partecipano alla |

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| receipts for the investigational medicinal product sent to the Hospital Pharmacy and the documentation certifying the distribution of the product during the Trial as specified below, | Sperimentazione, delle osservazioni cliniche, delle ricevute del farmaco sperimentale spedito presso la Farmacia Ospedaliera dell'Azienda e la documentazione attestante la distribuzione dello stesso nel corso della Sperimentazione come specificato successivamente, | |
| f) inform the Sponsor, at least 30 days in advance, of the necessity of a delivery of additional Case Report Forms or quantities of the investigational medicinal product; | f) informare, almeno con 30 giorni di anticipo, lo Sponsor della necessità di ricevere ulteriori Schede Raccolta Dati o quantità di farmaco sperimentale; | |
| g) provide all the other services required for the conduct of the trial which have been agreed with the Sponsor, and | g) fornire tutti gli ulteriori servizi richiesti per la conduzione della Sperimentazione concordati con lo Sponsor, e | |
| h) cooperate with the | h) cooperare con il personale | |

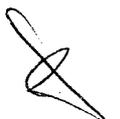
TM



ALBO PRETORIO

| | |
|--|---|
| | |
| <p>Sponsor's staff during the monitoring of the Trial. The Trial Investigator and all the staff members involved in the conduct of the trial must be available, for a reasonable length of time and following suitable notice, for any meetings with the Sponsor's Reference Persons to update the conduct of the Trial.</p> | <p>dello Sponsor durante il monitoraggio della Sperimentazione. Il Responsabile della Sperimentazione e tutto il personale coinvolto nella conduzione della stessa dovranno essere a disposizione, per un tempo ragionevole e dato un preavviso adeguato, per eventuali incontri di aggiornamento sulla conduzione della Sperimentazione con i Referenti dello Sponsor.</p> |
| <p>The Sponsor's Reference Persons, who are responsible for the management of the present agreement and the scientific conduct of the Trial, are obliged to comply with the discipline and safety regulations in force at the Trial Site.</p> | <p>I Referenti dello Sponsor, responsabili della gestione della presente convenzione e della conduzione scientifica della Sperimentazione sono tenuti ad uniformarsi ai regolamenti disciplinari e di sicurezza in vigore presso il Centro di di</p> |

TM



ALBO PRETORIO

| | |
|--|---|
| | Sperimentazione. |
| The Scientific Reference Person(s) for the Sponsor is Dr. Francois Wilhelm. | Il/I Referenti Scientifici dello sponsor è il Dott. Francois Wilhelm. |
| 3. Consideration and payment thereof | 3. Corrispettivo e suo pagamento |
| a) The payment for the Trial is fixed in the sum of: | a) Il corrispettivo della Sperimentazione viene fissato nell'importo di: |
| - per completed and evaluable patient enrolled in "7+3" regimen the amount of € 33.912,97 VAT exempt - PK-ECG –Biomarker Substudy the amount of € 1.914,58 VAT exempt; in accordance with the Exhibit A; | - per ogni paziente completato e valutabile arruolato nel regime "7+3" € 33.912,97 esente IVA - Sottostudio su PK-ECG-biomarcatori € 1.914,58 esente IVA; secondo quanto riportato nell'Allegato A; |
| - per completed and evaluable patient enrolled in "5+2" regimen the amount of € 33.474,49 VAT exempt - PK-ECG-Biomarked Substudy the amount of € 1.914,58 VAT exempt; in accordance with the | - per ogni paziente completato e valutabile arruolato nel regime "5+2" € 33.474,49 esente IVA - Sottostudio su PK-ECG-biomarcatori € 1.914,58 esente IVA; secondo quanto riportato nell'Allegato |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| Exhibit A. | A. |
| The services arising out of the present contract are deemed "VAT-exempt" pursuant to Article 7 ter of Presidential Decree 633/72. | Le prestazioni dedotte nel presente contratto sono considerate "fuori campo IVA" ai sensi dell'art.7 ter del DPR 633/72. |
| In cases in which not all the scheduled patient visits have been carried out, the Sponsor will pay only for those visits which have actually been implemented by the Hospital. | Nel caso in cui non vengano effettuate tutte le visite programmate per ciascun paziente, lo Sponsor provvederà al pagamento soltanto delle visite già effettuate da parte dell'Azienda. |
| b) The payments will become due to the Hospital on the basis of the state of progress of the study with regard to the visits actually carried out on the individual patients in accordance with the appended table, which constitutes an integral part of the present | b) I corrispettivi dovuti matureranno a favore dell'Azienda in ragione dello stato di avanzamento dello studio in relazione alle visite effettivamente effettuate nei confronti dei singoli pazienti secondo la tabella allegata che costituisce parte |

TM



ALBO PRETORIO

| | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | | | |
| | agreement. | integrante della presente | |
| | | convenzione. | |
| | The sum indicated above is | Nella | somma |
| | inclusive of all expenses | precedentemente | indicata |
| | involved in the use of the | sono comprese tutte le spese | |
| | necessary staff and equipment | che, per l'impiego del | |
| | or any other expense borne by | personale occorrente, per | |
| | the Hospital in the correct | l'utilizzo di cose o per | |
| | execution of the Trial (including | qualsiasi altro titolo, l'Azienda | |
| | the storage of the study | dovrà sostenere per l'esatta | |
| | documentation for the time | esecuzione della | |
| | prescribed by law). | Sperimentazione | |
| | | (comprendendo la | |
| | | conservazione della | |
| | | documentazione dello studio | |
| | | a termini di Legge). | |
| | It remains understood that the | Resta inteso che i farmaci | |
| | investigational medicinal | sperimentali -- Quizartinib | |
| | products -- Quizartinib 20 mg | 20 mg e 30 mg e placebo (di | |
| | and 30 mg and placebo | seguito denominato il | |
| | (hereinafter referred to as the | "farmaco") sarà fornito dallo | |
| | "medicinal product") will be | Sponsor nella quantità | |
| | supplied by the Sponsor in the | necessaria all'esecuzione | |
| | quantities necessary for the | della Sperimentazione, senza | |

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|------------------------------------|-------------------------------|
| | | |
| | execution of the Trial, with no | alcun onere a carico |
| | expenses to be borne by the | dell'Azienda, come precisato |
| | Hospital, as specified in Article | nel successivo art. ---- |
| | ---- below. | |
| | The Hospital will provide for the | L'Azienda si farà carico di |
| | internal allocation and | imputare e ripartire |
| | distribution of the payment | internamente il corrispettivo |
| | received in accordance with its | ricevuto secondo le proprie |
| | own internal accounting and | procedure interne di |
| | management procedures. | contabilità e gestione. |
| | c) Payment for the services | c) Il corrispettivo per le |
| | rendered will be invoiced by | prestazioni rese sarà |
| | the Hospital on a quarterly and | fatturato dall' Azienda con |
| | the Sponsor will provide for | scadenze trimestrali e lo |
| | payment of the invoices | Sponsor provvederà al |
| | received from the Hospital | pagamento delle fatture |
| | within 30 (thirty) days of receipt | ricevute dall'Azienda, entro |
| | of these, by means of bank | 30 (trenta) giorni dal |
| | transfers made out to: | ricevimento delle stesse |
| | | tramite bonifici bancari |
| | | intestati a: |
| | ASUR AREA VASTA N. 5 | ASUR AREA VASTA N. 5 |
| | Bank UBI BANCA SPA | Banca UBI BANCA SPA |
| | IBAN code: | Codice IBAN : |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| IT18L031110260000000008175 | IT18L031110260000000008175 |
| BIC (SWIFT) code: BLOPIT22 | Codice BIC (SWIFT): BLOPIT22 |
| The invoice must be made out to: | La fattura dovrà essere intestata a: |
| Company Name: Daiichi Sankyo, Inc. | Ragione Sociale: Daiichi Sankyo, Inc. |
| Registered Office (address): 211 Mount Airy Road, Basking Ridge NJ 07920-2311, United States | Sede Legale (indirizzo) : 211 Mount Airy Road, Basking Ridge NJ 07920-2311, Stati Uniti |
| Tax Code: 13-391-4479 | CF: 13-391-4479 |
| Reference Person (name): | Referente (nominativo) : |
| Yawei Zhang, Senior Director | Yawei Zhang, Senior Director |
| Clinical Development | Clinical Development |
| Tel: + 1 908 992 7025 | Tel: + 1 908 992 7025 |
| The invoice must be sent to: | La fattura dovrà essere inviata a: |
| Address: COVANCE CAPS Ltd. – Via Luca Gaurico 9/11, Scala A, 2°p. 00143 – Roma, Italy | Indirizzo: COVANCE CAPS Ltd. – Via Luca Gaurico 9/11, Scala A, 2°p. 00143 – Roma, Italy |
| 4. Free loan of use | 4. Comodato d'uso |
| The trial provides for the use of no. 1 ECG Machine, Model: ELI 150c, Brand: Mortara Instrument, | La sperimentazione prevede l'utilizzo di n. 1 Elettrocardiografo, Modello: ELI 150c, Marca: |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|---|
| <p>Inc. (Approximate Commercial value of: Euro 2.300,00, together with the relevant consumables specified below: Power Cords, Electrodes, Site Reference Material, ECG machine paper) ,which will carry a label with the wording: "provided as a free loan for use by the Company Daiichi Sankyo, Inc."</p> | <p>Mortara Instrument, Inc., (Valore commerciale approssimativo of: Euro 2.300,00, unitamente al pertinente materiale d'uso pure sotto specificato: cavi di alimentazione, elettrodi, materiale di riferimento per il centro, carta per apparecchio ECG) che recherà un'etichetta con la dicitura: "concessa in comodato d'uso dala Società Daiichi Sankyo, Inc."</p> |
| <p>With regard to the software installed in the Equipment, the Company declares that it possesses the relevant licences. The Hospital undertakes not to transfer to third parties nor to duplicate the said software.</p> | <p>Per quanto riguarda il programma di software installato nell'Apparecchiatura, la Società dichiara di essere fornita di regolari licenze. L'Azienda si impegna a non trasferire a terzi né a duplicare detto software.</p> |
| <p>The Hospital undertakes to verify, before using it, the suitability of the Equipment for the needs of the Trial.</p> | <p>L'Azienda si impegna a verificare, prima dell'uso, l'idoneità dell'Apparecchiatura per le necessità della Sperimentazione.</p> |
| <p>The Hospital undertakes to</p> | <p>L'Azienda si obbliga a custodire e</p> |

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | | |
| | safeguard and store the | conservare l'Apparecchiatura, |
| | Equipment with all due diligence | con ogni diligenza ed a |
| | and to use it appropriately for the | servirsene appropriatamente per |
| | use for which it is intended, in | l'uso cui è destinata, in |
| | accordance with the legal | conformità alle norme vigenti ed |
| | provisions in force and its own | ai regolamenti interni, sollevando |
| | internal regulations, relieving the | la Società da ogni responsabilità |
| | Company of any liability in this | in tal senso. L'Apparecchiatura |
| | respect. The Equipment must in all | dovrà, in ogni caso, essere |
| | events be used exclusively by staff | impiegata esclusivamente dal |
| | members expressly authorised by | personale espressamente |
| | the Hospital, solely for the | autorizzato dell'Azienda, per i soli |
| | purposes and objectives of the | scopi e per le sole finalità della |
| | Trial, therefore excluding any other | Sperimentazione, escludendo |
| | form of use, for which the Hospital | quindi qualsiasi altra forma di |
| | and its employees will be held | utilizzo, per la quale il Azienda e i |
| | liable. | propri collaboratori verranno |
| | | ritenuti responsabili. |
| | The costs of transport and | Le spese di trasporto e di |
| | installation, as well as those of | installazione, nonché di |
| | maintenance and periodic | manutenzione e di verifiche |
| | inspections, will be borne by the | periodiche saranno a carico dello |
| | Sponsor. The Sponsor will also | Sponsor. Lo Sponsor provvederà |
| | ensure, at its own expense and for | altresì, a proprie spese e per tutta |

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|---|---|
| | | |
| <p>the entire duration of the Trial, the availability of a technical assistance service (help desk) for the hardware and corresponding software provided, and the supply of the necessary consumables.</p> | <p>la durata della Sperimentazione, a garantire la disponibilità di un servizio di assistenza tecnica (help desk) per l'apparecchiatura hardware e per il relativo software forniti, fornitura del materiale di consumo occorrente.</p> | |
| <p>At the end of the Trial, for whatever reason this occurs, the Sponsor will provide for the removal of the Equipment, which must be returned in the same condition in which it was first provided, except for normal wear and tear due to use or impairment due to a chance event for which the Hospital cannot be held responsible.</p> | <p>Al termine della Sperimentazione per qualsiasi causa, lo Sponsor provvederà al ritiro dell'Apparecchiatura, la quale dovrà essere restituita nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito non imputabile all' Azienda</p> | |
| <p>5. Investigational Medicinal Product</p> | <p>5. Farmaco in sperimentazione</p> | |
| <p>a. The Sponsor undertakes to provide the medicinal product in the quantities necessary for the conduct of the entire Trial.</p> | <p>a. Lo Sponsor si impegna a fornire i quantitativi di farmaco necessari per la conduzione dell'intera Sperimentazione.</p> | |
| | | <p>TM</p> |
| <p>SITE SPECIFIC CONTRACT_Bilingual_Dr. Galieni dated 13March 2018</p> | <p>Pagina 19 di 68</p> |  |

ALBO PRETORIO

b. The pre-established quantities must be delivered in accordance with the indications provided by the Hospital.

b. I quantitativi prefissati dovranno essere consegnati in conformità alle indicazioni fornite dall'Azienda.

c. The Hospital will use these quantities solely and exclusively for the purposes of the Trial, and for no other purpose without the prior written authorisation of the Sponsor, and also undertakes to return the residual quantities to the Sponsor at the end of the Trial.

c. L'Azienda utilizzerà i quantitativi stessi solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, e per nessun'altra finalità in assenza di preventiva autorizzazione scritta dello Sponsor, impegnandosi inoltre a riconsegnare allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione.

d. At the end of the Trial, the Sponsor will, at its own expense, provide for the removal of any unused medicinal products and clinical or other supplies.

d. Lo Sponsor, al termine della sperimentazione, provvederà con oneri a proprio carico, al ritiro dei farmaci e delle forniture cliniche o di altra natura non utilizzati.

6. Duration

6. Durata

The present contract comes into effect from the date of signing of the agreement by the second

Il presente contratto decorre data di sottoscrizione della convenzione effettuata dal

ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| <p>signatory and expires at the conclusion of the Trial, anticipated in an indicative way for February 2020 , without prejudice to the provisions of Article 8 or to the possibility of early termination by mutual consent, withdrawal by the Sponsor in accordance with the provisions of Article 8 below or extension of the Trial because of an increase in the number of patients recruited or an extension of the recruitment period.</p> | <p>secondo firmatario, e scade al momento della conclusione della Sperimentazione, orientativamente e prevista per febbraio 2020, salvo quanto prescritto all'art. 8 e salva comunque possibilità di risoluzione anticipata per mutuo consenso, recesso da parte dello Sponsor ai sensi del successivo art.8 o proroga della Sperimentazione per estensione dei pazienti reclutati o del solo periodo di reclutamento.</p> |
| <p>It remains understood that any significant increase in the number of patients recruited must be agreed upon beforehand by the parties in writing.</p> | <p>Resta inteso che l'eventuale estensione significativa del numero dei pazienti reclutati dovrà essere preventivamente concordata dalle parti in forma scritta.</p> |
| <p>7. Liability and insurance</p> | <p>7. Responsabilità e assicurazione</p> |
| <p>a) The Sponsor has taken out an appropriate insurance policy in</p> | <p>a) Lo Sponsor ha stipulato idonea copertura assicurativa</p> |
| <p>SITE SPECIFIC CONTRACT_Bilingual_Dr. Galieni dated 13March 2018</p> | <p>Pagina 21 di 68</p> |

TM



ALBO PRETORIO

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | accordance with the requirements of the Ministerial Decree of 14/07/2009 and subsequent amendments and additions. | in accordo a quanto richiesto dal D.M. del 14/07/2009 e s.m.i. |
| | b) In all cases, the Hospital undertakes to notify the Sponsor promptly of the occurrence of any direct or indirect damage, present or potential, or of any serious adverse event or other problem during the Trial, in order to allow the Sponsor immediately to activate any measure deemed appropriate to safeguard the interests of third parties and its own interests. | b) In ogni caso, l'Azienda si impegna a dare allo Sponsor comunicazione tempestiva in merito ad ogni danno diretto o indiretto, attuale o potenziale, così come di ogni evento avverso serio o inconveniente evidenziatosi nel corso della Sperimentazione, al fine di consentire allo Sponsor l'immediata attivazione di ogni azione ritenuta opportuna per la tutela dei diritti dei terzi e propri. |
| | c) The Sponsor undertakes to bear the costs of the medical treatment of subjects enrolled in the trial, even subsequently | c) lo Sponsor si impegna a sostenere i costi per il trattamento medico, anche successivo alla |

TM



ALBO PRETORIO

| | |
|---|--|
| to their participation in it, if complications caused by the trial should occur, provided that the trial has been conducted in scrupulous compliance with the protocol and the legal provisions in force. | partecipazione alla ricerca, dei soggetti arruolati, qualora si verificassero complicitanze causate dalla sperimentazione, purché condotta nello scrupoloso rispetto del protocollo e delle normative vigenti. |
|---|--|

| | |
|---|--|
| d) The Sponsor undertakes to hold the Hospital, the investigators and associates involved in the study harmless with regard to any claim for damages advanced by third parties for injuries directly or indirectly arising out of the trial, without right of recourse against them, except in cases of wilful misconduct or gross negligence, provided that the trial is carried out in strict compliance with the Protocol. | d) Lo Sponsor si impegna a mantenere indenne l'Azienda, gli sperimentatori e loro collaboratori coinvolti nello studio da qualsiasi domanda risarcitoria avanzata da terzi per qualunque danno direttamente o indirettamente derivante dalla sperimentazione, senza diritto di rivalsa, fatti salvi i casi di dolo e colpa grave, purché la sperimentazione sia effettuata rigorosamente a norma del Protocollo. |
|---|--|

TM



ALBO PRETORIO

| | |
|---|---|
| e) The Sponsor also undertakes to ensure legal protection for the investigators and their associates, at every level of legal proceedings, for any injuries caused by them and not ascribable to wilful misconduct or gross negligence, provided that the trial has been carried out in compliance with the Protocol. | e) lo Sponsor si impegna, altresì, ad assicurare, in ogni grado di giudizio, protezione legale agli sperimentatori e ai loro collaboratori per eventuali danni causati dagli stessi e non imputabili a dolo o colpa grave, purchè la sperimentazione sia stata condotta in osservanza del protocollo. |
|---|---|

| | |
|--|--|
| f) If the Company should withdraw in the event of damage, the Sponsor undertakes to notify the Director General and the C.E.R.M. [Ethics Committee of the Marche Region] promptly of this. | f) Qualora la Compagnia receda in caso di sinistro, lo Sponsor si impegna a darne tempestiva comunicazione al Direttore Generale e al C.E.R.M. |
|--|--|

8. Termination and withdrawal

Either party may request the termination of the present agreement with immediate effect, by means of written notification

8. Risoluzione e recesso

Ciascuna delle parti potrà chiedere la risoluzione della presente convenzione con effetto immediato, tramite



ALBO PRETORIO

| | |
|--|--|
| sent by registered post with acknowledgement of receipt, if the other party should fail to comply with the obligations of the agreement, unless the non-compliant party remedies the failure within 30 (thirty) days of the date of receipt of the aforesaid notification. | comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R., nel caso in cui l'altra parte non dovesse adempiere alle obbligazioni della convenzione stessa, a meno che la parte in difetto non rimedi all'inadempimento entro 30 (trenta) giorni dalla data della ricezione della comunicazione sopra indicata. |
|--|--|

| | |
|---|--|
| The present agreement may also be terminated by the Hospital with immediate effect, in accordance with the procedure described in the preceding paragraph if: | La presente convenzione potrà inoltre essere risolta dall'Azienda con effetto immediato, con la medesima procedura descritta al comma precedente, qualora: |
|---|--|

| | |
|--|---|
| a) the Sponsor discontinues the trial for valid scientific reasons, for reasons of medicinal-product safety, for administrative reasons, or because the purpose of the trial has become outdated from the scientific | a) lo Sponsor interrompesse la sperimentazione per validi motivi scientifici, per motivi di sicurezza del farmaco, per motivi amministrativi o se lo scopo della stessa diviene superato dal punto di vista |
|--|---|

TM



ALBO PRETORIO

| | |
|--|---|
| point of view. | scientifico. |
| b) the Sponsor should become the subject of insolvency proceedings (bankruptcy, arrangement with creditors, receivership, extraordinary administration proceedings) or assign all or part of its assets to creditors or come to an agreement with them on a debt moratorium. If the present agreement is terminated because of non-compliance on the part of the Sponsor, the Hospital will be entitled to the payment agreed upon and indicated in Article 4. | b) lo Sponsor venisse assoggettata a procedura concorsuale (fallimento, concordato preventivo, amministrazione controllata, amministrazione straordinaria) o cedesse tutti o parte dei suoi beni ai creditori o raggiungesse con gli stessi un accordo per la moratoria dei debiti. Se la presente convenzione è risolta per inadempimento dello Sponsor, l'Azienda avrà diritto all'intero corrispettivo pattuito e indicato all'articolo 4. |
| If the present agreement is terminated because of non-compliance on the part of the Hospital, the Hospital | Se la presente convenzione viene risolta dallo Sponsor per inadempimento |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|--|--|
| will not, however, be obliged to return payments already made by the Sponsor for activities already carried out. | dell'Azienda, la stessa non sarà comunque tenuto a restituire i pagamenti già effettuati dallo Sponsor e relativi ad attività già svolte. |
| Either party may in any case, unilaterally and at any time, withdraw from the present agreement for just documented cause, subject to written notice of 30 days to be sent to the other party by registered post with acknowledgement of receipt. This will be without prejudice to expenses already borne and commitments made up to the date of dispatch of the notification of withdrawal, with the express exclusion of any compensation for loss of earnings. | Ciascuna delle parti potrà comunque recedere, unilateralmente e in qualsiasi momento, dalla presente convenzione per giusta causa documentata, con preavviso scritto di 30 giorni da inviare all'altra parte con raccomandata A.R. In tal caso, sono fatte salve le spese già sostenute e gli impegni assunti alla data dell'invio della comunicazione di recesso, con espressa esclusione di qualsiasi risarcimento per mancato guadagno. |

TM



ALBO PRETORIO

9. Ownership

All the results, inventions, information and knowledge directly or indirectly acquired by the Hospital in the course of the Trial and arising out of it, including any industrial and/or intellectual property rights, will belong exclusively to the Sponsor and may on no account be communicated to third parties, disclosed or become the subject of scientific publications, without the prior written consent of the Sponsor, without prejudice, however, to the right of the staff of the Hospital to be recognised as the authors (Article 2589 of the Civil Code.).

10. Publication of the Results

As the ultimate purpose of the trial is the improvement of

9. Proprietà

Tutti i risultati, le invenzioni, le informazioni e le conoscenze di cui l'Azienda entrerà in possesso in via diretta o indiretta, nel corso della Sperimentazione e da quest'ultima originati, inclusi gli eventuali diritti di proprietà industriale e/o intellettuale, saranno oggetto di proprietà esclusiva da parte dello Sponsor e per nessun titolo potranno essere comunicati a terzi, divulgati o fatti oggetto di pubblicazioni scientifiche, senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor, salvo comunque il diritto del personale dell'Azienda ad esserne riconosciuto ed evidenziato come autore (art.2589 c.c.).

10. Pubblicazione dei Risultati

Poiché il fine ultimo della sperimentazione è il

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---------------------------------------|--|
| understanding of the pathology, | miglioramento delle conoscenze |
| the investigational active principle | sulla patologia, sul principio attivo |
| and the risk-benefit ratio for the | sperimentale nonché sul rapporto |
| patient, the parties agree on the | rischio-beneficio per il paziente, |
| necessity of ensuring the widest | le parti concordano sulla |
| disclosure and dissemination of | necessità di garantire la più |
| the Results in a coherent and | ampia diffusione e divulgazione |
| responsible way. | dei Risultati in modo coerente e |
| | responsabile. |
| The Sponsor, pursuant also to | Lo Sponsor, anche ai sensi della |
| Circular N° 6 of the Ministry of | Circolare del Ministero Salute n. 6 |
| Health of 2 September 2002, | del 2 settembre 2002, si obbliga |
| undertakes to make the results of | a rendere pubblici i risultati della |
| the trial public, in a timely way, as | sperimentazione, in maniera |
| soon as they are available from all | tempestiva, non appena |
| the participating sites, and in any | disponibili da parte di tutti i centri |
| event not later than 12 months | che hanno partecipato allo stesso |
| from the conclusion of the trial, | e comunque non oltre 12 mesi |
| also using the specific section of | dalla sua conclusione, utilizzando |
| the Osservatorio Nazionale sulle | anche la sezione specifica |
| Sperimentazioni [Monitoring | dell'Osservatorio Nazionale sulle |
| Centre for Clinical Trials]. | Sperimentazioni. |
| The Investigator, pursuant to | Allo Sperimentatore, ai sensi |
| Article 5 Paragraph 3. c) of the | dell'art. 5 comma 3. c) del |

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|--|--|
| Decree of 12 May 2006, must be guaranteed the right to disseminate and publish the results and, subject to compliance with the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data and patent protection, no limitations on dissemination and publication may be imposed by the Sponsor. | Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte dello Sponsor. |
|--|--|

| | |
|---|---|
| Before any publication or disclosure of the results, the Investigator, within 30 days of submission of the publication or presentation, must provide the Sponsor with a draft of the publication or presentation (whether it be a contribution at a congress or a written article). | Prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire allo Sponsor, entro 30 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti). |
|---|---|

| | |
|--|---|
| The Sponsor will have a period of 30 days from receipt of the final proposed manuscript to review it | Lo Sponsor avrà un periodo di 30 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per |
|--|---|

ALBO PRETORIO

and, during this period, will be entitled to demand a postponement of the publication or of disclosure if, following the review of the final manuscript, it should ascertain the existence of elements such as to support a patent-protection initiative.

rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione; qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.

In the case of multi-site Trials the publication of the Results by the individual sites is not permitted before the publication of the final, cumulative Results of the study.

In caso di Sperimentazioni multicentriche, la pubblicazione dei Risultati da parte di singoli Centri non è permessa prima della pubblicazione dei Risultati finali e cumulativi dello studio.

This is to ensure that these publications do not interfere with the principal publication.

Questo al fine di assicurare che queste pubblicazioni non interferiscano con la pubblicazione primaria;

It remains understood that the Sponsor must ensure rapid dissemination of the information acquired through the study.

Resta inteso che lo Sponsor deve garantire una rapida diffusione delle informazioni acquisite attraverso lo studio;

It remains understood that the postponement of the publication

Resto inteso che il rinvio della pubblicazione non può essere a

TM

| | |
|--|---------------------------------------|
| may not be open-ended but must | tempo indeterminato, ma deve |
| be limited to the period necessary | essere limitato al periodo |
| for the protection of the intellectual | necessario alla tutela dei diritti di |
| and industrial property rights of the | proprietà intellettuale ed |
| Sponsor. | industriale dello Sponsor. |

11. Secrecy

11. Segretezza

| | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| The Hospital undertakes to | L'Azienda si impegna a |
| maintain confidentiality regarding | mantenere segrete tutte le |
| all the information received from | informazioni, ricevute dallo |
| the Sponsor, or acquired during | Sponsor, o comunque acquisite |
| the trial, regarding the medicinal | nel corso della sperimentazione, |
| product and the results of the Trial | sul farmaco e sui risultati della |
| and not to communicate this to | Sperimentazione stessa, e a non |
| third parties, either orally or in | comunicarle a terzi, in forma |
| writing, without the prior written | scritta o verbale, senza il |
| agreement of the Sponsor. | preventivo consenso scritto dello |

Sponsor.

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| The obligations of secrecy | Gli obblighi di segretezza descritti |
| described in the present article do | nel presente articolo non |
| not apply to information of the | riguardano informazioni dello |
| Sponsor's which: | Sponsor che: |

| | |
|--------------------------------------|------------------------------|
| — is at present in the public | — siano attualmente di |
| domain or comes into it later | dominio pubblico o che lo |
| without any direct responsibility of | diventeranno successivamente |

TM

| | |
|---|---|
| the Hospital; | senza una diretta responsabilità dell'Azienda; |
| - has been obtained from third parties legally entitled to use and disclose it; | - siano ottenute da terzi che ne hanno il diritto legale di utilizzo e di divulgazione; |
| - was already in the Hospital's possession before it received it from the Sponsor, there being written proof of the existence of this prior possession; | - siano già in possesso dell'Azienda ancora prima di averle ottenute dallo Sponsor e che esistano prove scritte che dimostrino tale anteriorità del possesso; |
| - is required by law to be disclosed | - siano richieste per legge di essere divulgate |

| | |
|---|---|
| 12. Obligation of information | 12. Obbligo di informazione |
| a. The Hospital, and through it the Trial Investigator, is obliged to inform the Sponsor regarding the progress of the Trial whenever the latter makes such a request, through its technical-scientific reference persons referred to above, who will be entitled to accede freely to the rooms of the facilities in which the Trial is being | a. L'Azienda, e per essa il Responsabile della Sperimentazione, è tenuta ad informare lo Sponsor sull'andamento della Sperimentazione ogni qualvolta questa gliene faccia richiesta, a mezzo dei propri referenti tecnico-scientifici sopra indicati, i quali avranno la facoltà di |

ALBO PRETORIO

carried out, observing while doing so the prescribed precautionary measures.

accedere liberamente nei locali delle strutture in cui si svolge la Sperimentazione, con l'osservanza delle prescritte cautele.

b. The Hospital undertakes from the outset to allow the representatives of the competent national and foreign regulatory Authorities and the specifically authorised staff members of the Sponsor to have free random access to the data of the patients involved in the Trial, without prejudice to the obligations of such parties to limit the consultation to the requirements of the function they carry out and, in their capacity as personal data processors, to comply with the necessary confidentiality and the safety measures laid down by legal provisions regarding privacy.

b. L'Azienda si impegna sin da ora a consentire, ai rappresentanti delle Autorità regolatorie nazionali ed estere a ciò preposte ed al personale dello Sponsor specificatamente autorizzato, l'accesso diretto ed occasionale ai dati dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione, fermo restando l'obbligo a carico di tali soggetti di limitare la consultazione alle esigenze derivanti dalla funzione svolta e, in qualità di responsabili del trattamento dei dati personali, nel rispetto della necessaria riservatezza e delle misure di sicurezza prescritte dalla normativa in materia di privacy.

The Hospital for its part

TM

ALBO PRETORIO

| | |
|---|---|
| undertakes to assist the representatives of the Regulatory Authorities in their tasks, whenever this should be requested. | L'Azienda da parte sua si impegna ad assistere i rappresentanti delle Autorità regolatorie nei loro compiti, qualora sia richiesto. |
|---|---|

| | |
|---|---|
| c. The clinical data and technical information, including the Case Report Forms generated during the Trial, must also be completely accessible to the Clinical Monitors on request, but they will be provided in an absolutely anonymous form preventing them from being traced back to the study subjects. | c. I dati clinici, le informazioni tecniche, incluse le Schede Raccolta Dati generati durante la Sperimentazione, dovranno altresì essere completamente accessibili al Clinical Monitor a seguito di richiesta, ma saranno acquisiti in forma assolutamente anonima e non più riconducibile ai soggetti dello studio. |
|---|---|

| | |
|--|---|
| Only the staff of the Hospital may have access to the clinical records but they will undertake to ensure that all data, reports, printouts and any other documentation produced are faithful to the originals. | Solo il personale dell'Azienda potrà accedere alle cartelle cliniche, ma si impegnerà ad assicurare che tutti i dati, rapporti, tabulati e qualsiasi altra documentazione prodotta sia veritiera. |
|--|---|

13 Transfer of rights

13 Trasferimento dei diritti

| | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| The parties may assign or transfer | Ciascuna parte potrà cedere o |
|------------------------------------|-------------------------------|

TM



ALBO PRETORIO

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| the present agreement to | trasferire la presente |
| successors or controlled | convenzione a successori o a |
| companies only subject to prior | Società controllate, solo previa |
| notification and the relevant | comunicazione e relativo |
| consent of the other party and on | consenso dell'altra parte e a |
| condition that the assignee | condizione che il cessionario si |
| undertakes to abide by the | impegni ad attenersi alle |
| conditions and obligations of the | condizioni ed agli obblighi della |
| present agreement. | presente convenzione. |

14. Independent contractor

14. Contraente indipendente

| | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| In the conduct of the Trial, the | Nella conduzione della |
| Institution will be deemed to be an | Sperimentazione, l'Istituto sarà |
| independent contractor, without | considerato come contraente |
| any power to bind the Company | indipendente, senza alcuna |
| legally, and not an agent or | capacità di vincolare legalmente |
| employee of the Company. | la Società, e non come agente o |
| | dipendente della Società stessa. |

15. Applicable law, Competent Court

15. Legge applicabile, Foro Competente

| | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| The parties agree that the present | Le parti convengono che il |
| Contract will be governed by | presente Contratto sarà regolato |
| Italian law. In the event of a | dalla Legge Italiana. In caso di |
| dispute concerning any question | controversia per qualsiasi |
| deriving from or relating to the | questione, derivante da ovvero |

TM

| | |
|---|---|
| present Contract, this will be resolved in the first instance in an amicable way. | relativa al presente Contratto, questa verrà in prima istanza definita in via amichevole. |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Any dispute of a legal kind will be subject to the sole and exclusive competence of the Court of Ascoli Piceno, which the parties, with the present Contract, expressly accept. | Qualsiasi controversia di carattere giudiziale sarà devoluta alla sola ed esclusiva competenza del Foro di Ascoli Piceno, che le parti con il presente Contratto accettano espressamente. |
|---|---|

16. Amendments

16. Modifiche

| | |
|---|--|
| The provisions of the present contract may be amended subsequently only in written form by persons endowed with due representative powers in the name and on behalf of the contracting parties. | Le disposizioni del presente contratto potranno essere modificate successivamente, soltanto in forma scritta, da persone munite di idonei poteri di rappresentanza in nome e per conto dei contraenti. |
|---|--|

17. Tax charges

17. Oneri fiscali

| | |
|---|--|
| The present deed is drawn up on stamped paper in 2 original counterparts, one for each of the contracting parties; it is subject to registration in the case of use | Il presente atto viene redatto in bollo in n. 2 originali, una per ognuna delle parti contraenti; é soggetto a registrazione in caso d'uso ai sensi degli artt. 5, 6, 39 e |
|---|--|

TM



ALBO PRETORIO

pursuant to Articles 5, 6, 39 and 40 del D.P.R. 131 del
 40 of Presidential Decree 131 of 26.04.1986.
 26.04.1986.

| | |
|---|---|
| Stamp duty is to be borne by the Sponsor; the costs of registration, where applicable, are to be borne by the requesting party. | Le spese di bollo sono a carico dello Sponsor; le spese dell'eventuale registrazione sono a carico della parte che la richiede. |
|---|---|

Letto, confermato e sottoscritto / Read, confirmed and signed

Per il Promotore Daiichi Sankyo, Inc. / On behalf of the Sponsor

**Daiichi Sankyo, Inc. rappresentato da / Represented by Covance
 Inc**

Roma li / on 04/06/2018

DIRETTORE GENERALE

(qualifica) / (qualification) *The Legally authorized Representative/ Il*

Rappresentante Legalmente Autorizzato

Firma/Signature Stano Grubisovic

Per l'Azienda / For the Hospital

ASUR AV5

Ascoli Piceno li / on _____

Avv. Giulietta Capocasa

(qualifica) / (qualification) *Direttore di AREA VASTA*

Firma/Signature

TM

ALBO PRETORIO

Firma/Signature

Dr. Piero Galieni

Sperimentatore Principale / Principal Investigator

Firma/Signature

TM

