



Allegato deliberazione n. 58 del 18/2/2013 - 1/23

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This **AGREEMENT** is entered into by and between:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, having a place of business at Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (the "**Sponsor**" of the Clinical Study specified below),

AND

QUINTILES S.p.A. (a company directed and coordinated by Quintiles Limited, a company of the United Kingdom), with offices in Via Roma n. 108, Centro Direzionale Cassina Plaza, Edificio F Scala 2, Cassina de' Pecchi, Company Registrar of Milan, registration number and VAT code 11351910150, which enters into this agreement as independent contractor (a Clinical Research Organization or, in brief, "**CRO**") and in person of Dr. Silvia Sacchi, duly authorized proxy.

AND

- Istituto Tumori Giovanni Paolo II IRCCS Ospedale Oncologico Bari with offices in Viale Orazio Flacco n. 65, 70124 Bari, Tax Code 00727270720, represented by PROF. ANTONIO QUARANTA as Managing Director.
(Herein referred to as "**Istituto**").

CRO, Sponsor and Istituto are also together referred to herein as the "**Parties**".

WHEREAS

1. CRO is a leading company in providing services and analytical products, in clinical research and provides a broad range of professional services, information and partnering solutions to the pharmaceutical, biotechnology and healthcare industries;
2. Sponsor produces and/or distributes pharmaceutical products/devices and wants to grant the clinical research and development of medical drugs/devices to specified structures as indicated hereafter;
3. Sponsor is conducting in Italy the Clinical Trial of title "A Phase III, Randomized,

CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

Il presente **CONTRATTO** è stipulato da e tra:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede in Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Svizzera (lo "**Sponsor**" dello Studio clinico specificato di seguito),

E

QUINTILES S.p.A. (società diretta e coordinata da Quintiles Limited, società del Regno Unito) con sede in Via Roma n. 108, Centro Direzionale Cassina Plaza, Edificio F Scala 2, Cassina de' Pecchi, iscritta nel Registro delle imprese di Milano, numero di iscrizione e Codice Fiscale/Partita IVA 11351910150, che stipula il presente contratto come contraente autonomo (una Organizzazione di Ricerca Clinica, Clinical Research Organization, o in breve "**CRO**") e nella persona del Dott.ssa Silvia Sacchi, rappresentante debitamente autorizzato.

E

- L'Istituto Tumori Giovanni Paolo II IRCCS Ospedale Oncologico Bari con sede in Viale Orazio Flacco n. 65, 70124 Bari, Codice fiscale 00727270720, rappresentato da PROF. ANTONIO QUARANTA in qualità di Direttore Generale.
(Di seguito indicata come "**Istituto**").

La CRO, lo Sponsor e l'Istituto sono altresì indicati collettivamente come le "**Parti**".

PREMESSO CHE

1. La CRO è una società leader nella fornitura di servizi e prodotti analitici, nella ricerca clinica e nell'offerta di una vasta gamma di servizi professionali, informazioni e soluzioni di partnership per le industrie farmaceutiche, biotecnologiche e del settore sanitario;
2. Lo Sponsor produce e/o distribuisce prodotti/dispositivi farmaceutici e desidera affidare la ricerca clinica e lo sviluppo di farmaci/dispositivi medici a strutture specifiche come indicato di seguito;
3. Lo Sponsor sta conducendo in Italia la



Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib (RO5185426) Adjuvant Therapy in Patients with Surgically Resected, Cutaneous BRAF-Mutant Melanoma at High Risk for Recurrence", herein referred to as "**Study**", of the drug vemurafenib, herein referred to as "**Product**", in accordance with the Protocol n. . GO27826;

4. Sponsor has designated the Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori Fondazione G. Pascale as the Coordinating Site, and Paolo Antonio Ascierto as the Coordinating Investigator ;
5. The Study has obtained the approval by relevant Ethics Committee with letter of 9th October 2012;
6. Sponsor assigned to and duly authorized CRO, the performance of the Study activities consisting in overseeing, monitoring and data management of the Study as detailed in the Delegation Letter dated 13 June 2012 (enclosure 1) and consistent with the terms of this Agreement;.
7. Istituto is a qualified structure for performing clinical trials and its name is comprised in the Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) to the following link; <https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/dati.htm>;
8. The Study will be carried out in the Department of Oncologia Medica under direction and vigilance of Dr Michele Guida, herein referred to as "**Investigator**";
9. The Parties will collaborate in the execution and development of the Study.

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual promises hereinabove set forth, the Parties hereto agree as follows:

ART.1)

The promises above form an integral and substantial part of this Agreement.

ART. 2)

CRO grants to Istituto the participation in the execution of the Study comprising an estimated minimum number of 5 patients. Istituto shall not

Sperimentazione clinica dal titolo "A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib (RO5185426) Adjuvant Therapy in Patients with Surgically Resected, Cutaneous BRAF-Mutant Melanoma at High Risk for Recurrence", di seguito indicata come "**Studio**", sul farmaco vemurafenib, di seguito indicato come "**Prodotto**", in conformità al protocollo n. GO27826;

4. Lo Sponsor ha designato l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori Fondazione "G. Pascale" come Centro Coordinatore, e il Prof. Paolo Antonio Ascierto come Sperimentatore coordinatore;
5. Lo Studio ha ottenuto l'approvazione dal Comitato Etico competente con verbale datato 9 Ottobre 2012;
6. Lo Sponsor ha assegnato alla CRO e l'ha debitamente autorizzata alla conduzione delle attività dello Studio che consistono nella supervisione, nel monitoraggio e nella gestione dei dati dello Studio come indicato in dettaglio nella Lettera di delega datata 13 giugno 2012 (allegato 1) e in conformità ai termini di questo Contratto;
7. L'Istituto è una struttura qualificata a condurre sperimentazioni cliniche e il suo nome è incluso nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) al seguente link; <https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/dati.htm>;
8. Lo Studio verrà condotto nel Dipartimento di Oncologia Medica sotto la direzione e vigilanza del Dottor Michele Guida, di seguito indicato come "**Sperimentatore**";
9. Le Parti collaboreranno nella conduzione e nello sviluppo dello Studio.

TUTTO CIÒ PREMESSO, in considerazione degli accordi reciproci qui contenuti, le Parti convengono quanto segue:

ART.1)

Gli accordi di cui sopra formano parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

ART. 2)

La CRO affida all'Istituto l'incarico di effettuare lo Studio su un numero minimo stimato di 5 pazienti.



enrol more than 10 (maximum number of patients) without Sponsor's prior written consent.

The key enrolment date is fixed in 100 Calendar Days after Site Initiation Visit

The Istituto understands and agrees that if Istituto has not enrolled at least one (1) subject by the Key Enrolments Date then Sponsor may terminate this Agreement in accordance with Art. 16.

CRO during the execution of the Study and at the direction of the Sponsor, will have the right to change the number of enrolled patients, when specified requirements emerge. In this case, CRO shall inform Istituto and Investigator in writing.

In any case, the patients' enrolment may be interrupted, as requested by CRO and/or Sponsor, should the minimum number of patients required for the Study be reached or should patients' safety at risk. Sponsor has a right to limit or increase unilaterally and at any time the number of subjects participating in the Study.

In this case, CRO will immediately inform Istituto in writing by letter or fax; from the moment of this communication Istituto shall interrupt the enrolment and shall execute the Study exclusively on patients already enrolled.

CRO and Sponsor shall not pay any sum for patients enrolled after such communication.

ART. 3)

A sample informed consent form has been provided by the Sponsor for use in the Study; any modifications to this form must be approved by CRO or Sponsor prior to its use, such approval not to be unreasonably withheld.

Istituto shall communicate to patients all clinical, medical and legal information relating to the Study, in order to obtain free informed consent from all patients interested in the Study and shall ensure that all informed consent requirements are met (including any needed authorizations for the use, storage and transfer of personal data), and shall ensure that all required reviews and approvals by the authorities specified by the Ethics Committees are obtained and shall provide a copy of such approval to Quintiles prior to enrollment of any subjects.

Istituto will communicate in due time all new information about the Product or the Study, to guarantee the continuity of free participation of patients into the Study.

L'Istituto non deve arruolare più di 10 (numero massimo di pazienti) senza il previo consenso scritto dello Sponsor.

La data termine per l'arruolamento è fissata a 100 giorni di calendario dopo la visita iniziale presso il centro.

L'Istituto comprende e accetta che se non ha arruolato almeno un (1) soggetto entro tale data, lo Sponsor potrà risolvere il presente Contratto in conformità all'Art. 16.

Nel corso dello Studio e sotto la direzione dello Sponsor, la CRO avrà diritto a modificare il numero di pazienti arruolati quando emergono particolari esigenze. In tal caso, la CRO informerà l'Istituto e lo Sperimentatore per iscritto.

In ogni caso, l'arruolamento dei pazienti potrà essere interrotto, come richiesto dalla CRO e/o dallo Sponsor, se il numero minimo di pazienti richiesti per lo Studio è stato raggiunto o se la sicurezza dei pazienti è a rischio. Lo Sponsor ha diritto a limitare o aumentare in maniera unilaterale e in qualsiasi momento il numero di soggetti che partecipano allo Studio.

In tal caso, la CRO informerà immediatamente l'Istituto per lettera o via fax; dal momento di tale comunicazione, l'Istituto dovrà interrompere l'arruolamento e condurrà lo Studio esclusivamente sui pazienti già arruolati.

La CRO e lo Sponsor non pagheranno alcuna somma per i pazienti arruolati dopo tale comunicazione.

ART. 3)

È stato fornito dallo Sponsor un modulo di consenso informato da utilizzare nello Studio; qualunque modifica al modulo deve essere approvata dalla CRO o dallo Sponsor prima del suo uso e tale approvazione non deve essere irragionevolmente negata.

L'Istituto deve comunicare ai pazienti tutte le informazioni cliniche, mediche e legali correlate allo Studio per ottenere il libero consenso informato da tutti i pazienti interessati allo Studio, deve assicurarsi che tutti i requisiti di consenso informato siano rispettati (incluse le eventuali autorizzazioni necessarie per l'uso, la conservazione e il trasferimento dei dati personali), deve assicurarsi che tutte le revisioni e le approvazioni delle autorità specificate dai Comitati Etici siano ottenute e deve fornire una copia di tale approvazione a Quintiles prima dell'arruolamento di qualsiasi soggetto.

L'Istituto comunicherà tempestivamente tutte le nuove informazioni sul Prodotto o lo Studio, per garantire la continuità della libera partecipazione dei pazienti allo Studio.



ART. 4)

Parties agree that the Study described herein will be performed in strict accordance with the applicable Protocol (as may be amended from time to time by Sponsor), local laws, regulations and guidelines, and Good Clinical Practices ("GCPs"), and in particular D.Lgs 24 June 2003 n.211 and subsequent amendments.

Istituto warrants that it has the legal authority to share the clinical data and Study-related records and information with CRO and Sponsor.

ART. 5)

Istituto will receive, free of charge, the Product and other materials necessary to carry out the Study. Istituto will use product and or materials exclusively for the research and activity relating to the Study.

The unused Product shall be returned to CRO or directly to Sponsor, or destroyed, depending on the relative instructions from CRO or from Sponsor. Subject to the conditions set forth below, CRO will provide in commodatum ECG machine specified below, which is required for use in the Study and that Study Center does not otherwise own or have access to (the "Equipment") to Study Center for use in the Study.

ECG machine

Name of Equipment: Mortara ELI 250

Value of ECG machine: € 1.950 about

Name/address of Manufacturer: Mortara Instruments, Inc. 7865 N. 86th Street. Milwaukee, Wisconsin 53224, U.S.A.

Name/address who will ship the machine to the sites: Mortara Instrument GmbH, Henricistr. 124, 45136 Essen, Germany

Study Center agrees to house the Equipment on site and to use the Equipment solely in connection with the Study during the term of the Agreement. Study Center agrees to maintain the Equipment in good working condition, reasonable wear and tear excepted. In the event that the Equipment malfunctions or ceases to operate during the conduct of the Study through no fault of Study Center, CRO will arrange for appropriate maintenance or replacement of the Equipment, including, at F.Hoffmann-La Roche LTD option, reimbursing Study Center for reasonable maintenance or replacement expenses.

Upon completion or any earlier termination of the Study at Study Center, Study Center shall return the Equipment to CRO at F.Hoffmann-La Roche

ART. 4)

Le Parti convengono che lo Studio qui descritto sarà condotto nel rigoroso rispetto del Protocollo applicabile (eventualmente emendato di tanto in tanto dallo Sponsor), delle leggi locali, normative e linee guida di Buona Pratica Clinica ("GCP"), e in particolare del Decreto legislativo del 24 giugno 2003 n.211 e successivi emendamenti.

L'Istituto garantisce di avere l'autorità legale di condividere i dati clinici e la documentazione e le informazioni correlate allo Studio con la CRO e lo Sponsor.

ART. 5)

L'Istituto riceverà gratuitamente il Prodotto e altri materiali necessari per condurre lo Studio. L'Istituto userà il Prodotto e/o i materiali esclusivamente per la ricerca e le attività correlate allo Studio.

Il Prodotto inutilizzato dovrà essere restituito alla CRO o direttamente allo Sponsor, o distrutto, a seconda delle istruzioni rilevanti da parte della CRO o dello Sponsor.

Fatte salve le condizioni riportate qui di seguito, la CRO fornirà in comodato al Centro affinché venga utilizzato nel corso dello Studio, l'elettrocardiografo (l'"Apparecchiatura") di seguito specificato, che è richiesto venga utilizzato durante lo Studio e che il Centro o non possiede o a cui non ha accesso.

Elettrocardiografo

Nome dell'apparecchiatura: Mortara ELI 250

Valore economico dell'elettrocardiografo: € 1.950 circa

Produttore: Mortara Instruments, Inc. 7865 N. 86th Street. Milwaukee, Wisconsin 53224, U.S.A.

Nome/indirizzo di chi spedisce l'apparecchiatura ai centri: Mortara Instrument GmbH, Henricistr. 124, 45136 Essen, Germania

L'Istituto si impegna a conservare l'Apparecchiatura in loco ed a utilizzarla ai fini esclusivi dello Studio nel corso della durata del Contratto. L'Istituto si impegna a mantenere l'apparecchiatura in buone condizioni, salvo normale usura/deperimento. Nel caso di malfunzionamento o cessazione del funzionamento dell'apparecchiatura durante lo svolgimento della Sperimentazione, non per colpa del Centro, la CRO provvederà ad un'adeguata manutenzione o alla sostituzione dell'Apparecchiatura stessa, incluso, a discrezione di F.Hoffmann-La Roche LTD, il rimborso all'Istituto di ragionevoli spese di manutenzione o sostituzione.

Al termine o in caso di risoluzione anticipata dello Studio presso l'Istituto, l'Istituto stesso restituirà l'Apparecchiatura alla CRO, a spese di F.Hoffmann-La



LTD's expense. CRO may, at its option, withhold the final payment to Study Center until the Equipment is returned.

ART. 6)

The Study will be performed under Investigator's direction and control. Investigator may appoint suitable persons, during execution of the Study, as Co-workers. Each of them will be specifically authorized by Istituto in order to access the Istituto's rooms and to use the equipment of the Study. Co-workers will work under direction and control of Investigator and Istituto, without any employment contract with CRO or with Sponsor. Parties agree that Investigator and his Co-workers will be paid, as local laws in force, exclusively by Istituto.

If CRO or Sponsor provides Financial Disclosure Forms to Investigator or any Co-Investigator pursuant to Food and Drug Administration's (FDA) regulatory requirements, then Principal Investigator shall promptly complete and return to CRO - procuring that Co-Investigators shall do the same - the financial disclosure forms, completed and signed, disclosing any applicable interests held by the Investigator or any Co-Investigator or their spouses or dependent children. CRO may withhold payments if the above requirements are not satisfied. Investigator shall ensure that all such forms are promptly updated as needed to maintain their accuracy and completeness during the Study and for one year after its completion. Investigator agrees, on his or her own behalf and will also procure the agreement of the Co-Investigators, that the completed forms may be subject to review by governmental or regulatory agencies, consenting such review and, where is needed, the transfer of the financial disclosure data to the Sponsor's country of origin and to the United States of America ("U.S."), even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in Principal Investigator and/or Co-Investigators' own country.

ART. 7)

CRO will pay to Istituto for each enrolled patient, per whole activity cycle, provided by the Study The sum written into the exhibit A.

Of the amount to be paid to the Istituto, 20% , €

Roche LTD. La CRO potrà, a sua discrezione, sospendere il pagamento finale al Centro sino a quando l'Apparecchiatura non verrà restituita.

ART. 6)

Lo Studio sarà condotto sotto la direzione e il controllo dello Sperimentatore. Lo Sperimentatore potrà incaricare persone idonee come collaboratori durante la conduzione dello Studio. Ognuna di tali persone sarà specificamente autorizzata dall'Istituto ad accedere ai suoi locali e a usare le attrezzature dello Studio.

I Collaboratori lavoreranno sotto la direzione e il controllo dello Sperimentatore e dell'Istituto, con esclusione di qualsivoglia rapporto di subordinazione nei confronti della CRO o dello Sponsor. Le Parti concordano che lo Sperimentatore e i suoi collaboratori verranno pagati, secondo le leggi vigenti, esclusivamente dall'Istituto.

Qualora la CRO o lo Sponsor forniscano moduli per la raccolta di informazioni di carattere finanziario allo Sperimentatore o a un Co-sperimentatore ai sensi dei requisiti normativi della Food and Drug Administration (FDA), lo Sperimentatore principale deve compilare tali moduli, firmarli e restituirli tempestivamente alla CRO, provvedendo ad assicurarsi che i Co-sperimentatori facciano lo stesso, dichiarando tutti gli interessi applicabili detenuti dallo Sperimentatore o da qualunque Co-sperimentatore o dai loro coniugi o figli a carico. La CRO può negare i pagamenti se i requisiti suddetti non vengono soddisfatti. Lo Sperimentatore si assicurerà che tali moduli siano tutti prontamente aggiornati quando necessario per garantirne l'accuratezza e la completezza durante lo Studio e per un anno dopo il suo completamento. Lo Sperimentatore accetta per proprio conto, e si impegna a far sì che anche i Collaboratori acconsentano, che i moduli completati siano soggetti all'esame delle agenzie governative o regolatorie, consentendo tale esame e, ove necessario, il trasferimento dei dati di divulgazione finanziaria al Paese di origine dello Sponsor e negli Stati Uniti d'America ("USA"), anche nei casi in cui la protezione dei dati non esista o non sia altrettanto sviluppata in quei Paesi quanto nel Paese dello Sperimentatore Principale e/o del Co-sperimentatore.

ART. 7)

La CRO pagherà all'Istituto, per ogni paziente arruolato e per intero ciclo di attività stabilito dallo Studio, l'importo riportato nell'allegato A.

Della somma destinata all'Istituto il 20%, pari a €



3514 will be paid before the clinical trial begins, with the remainder at the end of it. Furthermore, if no patients are recruited, this advance shall be returned to the Sponsor.

Istituto acknowledges that Istituto's the enrolment goal is 5 subjects and that Istituto will use best efforts to reach the enrolment goal within a reasonable time after commencement of the Study at Istituto. If Istituto fails to adhere to this principle Quintiles may reconsider Istituto's suitability to continue participation in the Study.

Payment will be made in relation to the progress of the Study according to the attached exhibit A. Where a VAT invoice is required, payment will only be made once CRO has received the valid VAT invoice.

The payment per visit/period includes all costs related to the Protocol, (administrative expenses, procedures, etc). For the laboratory assessment contemplated by the Protocol, the following Central Laboratories will be used:

Quintiles Laboratory, Project Services
The Alba Campus, Rosebank
Livingston
EH54 7EG
United Kingdom
Activities delegated: BRAF Mutation Testing, sample management

Quintiles ECG
502- A, Leela Business Park, M.V.Road, Andheri East
Mumbai
400 059
India
Activities delegated: ECG analysis/ review

Covance Laboratories, Inc.
330 1 Kinsman Boulevard
Madison, Wisconsin
53704-2523 USA
Activities delegated: Pharmacokinetic assessments

F. Hoffmann-La-Roche Ltd
Roche Clinical Repository (RCR)
Grenzacherstrasse 124
Basel
CH-4070
Switzerland
Activities delegated: biomarker sample storage

3514 sarà versato prima che la sperimentazione abbia inizio, la restante parte al termine della stessa, inoltre tale anticipo, in caso di mancato reclutamento pazienti, verrà restituito allo Sponsor.

L'Istituto dichiara che il proprio obiettivo di arruolamento è di 5 soggetti e che si impegnerà al meglio per raggiungere tale obiettivo entro un limite di tempo ragionevole dopo l'avvio dello Studio presso l'Istituto stessa. Se l'Istituto non dovesse rispettare tale principio, Quintiles potrà riconsiderare l'idoneità dell'Istituto a continuare a partecipare allo Studio.

Il pagamento sarà versato in relazione all'avanzamento dello Studio in base all'allegato A. Quando è richiesta una fattura soggetta a IVA, il pagamento sarà effettuato solo una volta che la CRO abbia ricevuto la fattura valida con IVA.

Il pagamento per visita/periodo include tutti i costi relativi al Protocollo (spese amministrative, procedure, e così via). Per la valutazione di laboratorio contemplata nel Protocollo, saranno utilizzati i seguenti Laboratori centrali:

Quintiles Laboratory, Project Services
The Alba Campus, Rosebank
Livingston
EH54 7EG
United Kingdom
Attività delegate: Test della mutazione BRAF Mutation Testing, gestione dei campioni

Quintiles ECG
502- A, Leela Business Park, M.V.Road, Andheri East
Mumbai
400 059
India
Attività delegate: analisi e revisione ECG analysis/ review

Covance Laboratories, Inc.
330 1 Kinsman Boulevard
Madison, Wisconsin
53704-2523 USA
Attività delegate: valutazioni farmacocinetiche

F. Hoffmann-La-Roche Ltd
Roche Clinical Repository (RCR)
Grenzacherstrasse 124
Basel
CH-4070
Switzerland
Attività delegate: conservazione dei campioni dei



Dermopath Diagnostics
2805 W. Burleigh Road
Brookfield
WI 53005
United States

Activities delegated: Dermopathology, confirmation of diagnosis and molecular analyses of cuSCC or other suspicious

All related expenses and samples shipment will be charged to Sponsor.

In case of extra-routine exams, CRO will reimburse to Istituto for each patient the cost of the exam carried out at the official tariff applied by Istituto.

CRO will pay a partial contribution (calculated on the basis of the checks actually carried out) for the patients who do not complete the whole activity cycle provided by the Study.

Parties agree that Istituto may not claim anything more from CRO and/or from Sponsor regarding execution and related results of the Study, also as per article 6 above.

In any case, Parties agree that Istituto will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

CRO will pay the sums due to Istituto against documentary evidence at these conditions: please see exhibit A

Ninety percent (90%) of each payment due, including Screening Failure and discontinuations will be made based upon prior month enrollment data confirmed by patient Case Report Forms ("CRFs") received from the Investigator supporting patient visitation. The balance of monies earned, i.e. the Ten Percent (10%) retained, will be prorated upon verification of actual patient visits, and will be paid by CRO to the Payee upon final acceptance by Sponsor of all CRFs pages, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by CRO and/or Sponsor, the return of all unused supplies to CRO, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Agreement.

Payments will be processed every 3 months upon receipt of Invoices that has to be head by Istituto to: *Quintiles spa, Centro Direzionale Cassina Plaza, Via Roma 108, 20060 Cassina de' Pecchi (MI), Italian VAT and fiscal code number: 11351910150.*

biomarker

Dermopath Diagnostics
12805 W. Burleigh Road
Brookfield
WI 53005
United States

Attività delegate: Dermopatologia, conferma della diagnosi e analisi molecolare di cuSCC o di altre lesioni sospette.

Tutte le spese relative e le spedizioni di campioni saranno addebitate allo Sponsor.

In caso di esami extra-routine, la CRO rimborserà all'Istituto per ogni paziente il costo dell'esame eseguito alla tariffa ufficiale applicata dall'Istituto.

La CRO pagherà un contributo parziale (calcolato in base ai controlli effettivamente eseguiti) per i pazienti che non completano l'intero ciclo di attività stabilito dallo Studio.

Le Parti convengono che l'Istituto non potrà pretendere nulla di più dalla CRO e/o dallo Sponsor per quanto riguarda l'esecuzione e i relativi risultati dello Studio, anche ai sensi dell'Articolo 6 di cui sopra.

In ogni caso le Parti accettano che l'Istituto avrà trenta (30) giorni dal ricevimento dell'ultimo pagamento per eventuali contestazioni dovute a discrepanze nei pagamenti nel corso dello Studio.

La CRO pagherà gli importi dovuti all'Istituto e comprovati da documentazione rilevante alle seguenti condizioni: *riportate nell'allegato A*

Il novanta per cento (90%) di ogni pagamento dovuto, inclusi mancati superamenti dello screening e sospensioni, sarà effettuato in base ai dati di arruolamento del mese precedente confermati dalle Schede di raccolta dati (Case Report Forms, "CRF") ricevute dallo Sperimentatore che conduce le visite dei pazienti. Il restante dieci per cento (10%), sarà rateizzato dietro verifica delle visite effettive del paziente e sarà pagato dalla CRO al Beneficiario dopo l'accettazione finale da parte dello Sponsor di tutte le pagine del CRF e di tutti i chiarimenti richiesti sui dati, dopo il ricevimento e l'approvazione di qualsiasi documento regolatorio rilevante come richiesto dalla CRO e/o dallo Sponsor, dopo la restituzione alla CRO di tutte le forniture non utilizzate e dopo avere soddisfatto tutte le altre condizioni applicabili previste nel presente Contratto.

L'elaborazione dei pagamenti avverrà ogni 3 mesi al ricevimento delle fatture, che l'Istituto dovrà intestare a: *Quintiles spa, Centro Direzionale Cassina Plaza, Via Roma 108, 20060 Cassina de' Pecchi (MI), P. IVA e Codice Fiscale: 11351910150.*



In any case, the last payment being made after Istituto completes all its obligations hereunder, and CRO has received all completed Case Report Forms and, if CRO requests, all other Confidential Information.

Istituto and Investigator agree that the compensation they receive from this Agreement does not exceed the fair market value of the services they are providing and that no payments are being provided to them for the purpose of inducing to purchase or prescribe any drugs, devices or products. Istituto agrees that it will not bill any patient, insurer, or governmental agency for any items, visits, services or expenses provided or paid for by CRO or Sponsor.

Istituto and Investigator represent and warrant that neither they nor any individual or entity acting on their behalf, will, directly or indirectly, offer or pay, or authorize an offer or payment of, any money or anything of value to any Public Official (defined below) or public entity, with the knowledge or intent that the payment, promise or gift, in whole or in part, will be made in order to influence an official act or decision that will assist CRO, Sponsor or the Istituto in securing an improper advantage or in obtaining or retaining business or in directing business to any person or entity.

In addition to other rights or remedies under this Agreement or at law, Sponsor and/or CRO may terminate this Agreement if Istituto breaches any of the representations or warranties contained in this Section or if CRO or Sponsor learn that improper payments are being or have been made to Public Officials by Istituto or any individual or entity acting on its behalf.

For the purposes of this Agreement, "Public Official" means any officer or employee of a government, a public international organization or any department or agency thereof, or any person acting in an official capacity, including, for a public agency or enterprise; and any political party or party official, or any candidate for public office.

In ogni caso, l'ultimo pagamento verrà effettuato dopo che l'Istituto avrà completato tutti i suoi obblighi di cui al presente, e dopo che la CRO avrà ricevuto tutte le Schede di raccolta dati compilate e, se richiesto dalla CRO, tutte le altre informazioni riservate.

L'Istituto e lo Sperimentatore convengono che il compenso che ricevono in virtù del presente Contratto non supererà il ragionevole valore di mercato dei servizi da essi erogati e che nessun pagamento sarà effettuato allo scopo di indurli ad acquistare o prescrivere farmaci, dispositivi o prodotti. L'Istituto conviene che non fatturerà ad alcun paziente, assicuratore o agenzia governativa le voci, le visite, i servizi o le spese fornite o pagate dalla CRO o dallo Sponsor.

L'Istituto e lo Sperimentatore dichiarano e garantiscono che né loro né alcun individuo o ente che agisca per loro conto offrirà, pagherà o autorizzerà un'offerta o un pagamento in denaro o altra forma di valore, direttamente o indirettamente, ad alcun Funzionario pubblico (definito di seguito) o ente pubblico con la consapevolezza o l'intento che detto pagamento, promessa o regalia, in parte o per intero, venga fornito al fine di influenzare un atto o una decisione ufficiale che aiuterebbe la CRO, lo Sponsor o l'Istituto ad assicurarsi un vantaggio improprio o a ottenere o mantenere affari o a destinare tali affari a una persona o ente qualsiasi.

Oltre agli altri diritti o rimedi legali contemplati previsti dal presente Contratto o dalla legge, lo Sponsor e/o la CRO potranno rescindere il presente Contratto qualora l'Istituto violi qualsiasi dichiarazione o garanzia contenuta nella presente Sezione o qualora la CRO o lo Sponsor vengano a conoscenza dell'elargizione, presente o passata, di pagamenti impropri a favore di Funzionari pubblici da parte dell'Istituto o di qualsiasi soggetto o ente che agisca per suo conto.

Ai fini del presente Accordo, per "Funzionario pubblico" si intende qualsiasi funzionario o dipendente di un'amministrazione, organizzazione internazionale pubblica o qualsiasi suo reparto o ente, o qualsiasi soggetto che agisca con competenze di funzionario, anche per un'agenzia o un'impresa pubblica, nonché qualsiasi partito politico o funzionario di partito o candidato a carica pubblica.



ART. 8)

As soon as they are available or on request, the Istituto will periodically provide the CRO with the clinical data related to performance of the Study and its results. This information will be encoded as necessary so that patients cannot be identified by unauthorized third parties and will be transmitted in writing by fax or e-mail.

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

In regard to the processing of patient's personal and sensitive data, the Parties take note of the contents of the "Guidelines for Processing Personal Data in Clinical Trials of Medicinal Products" issued by the "Garante" (Ombudsman) on 24 July 2008 (published in Official Gazette no. 190 of 14 August 2008) and where applicable according to the General Authorization to process genetic data (No. 258 of June 24, 2011).

Therefore, it is agreed that:

a) The Istituto will be the data controller, and it will carry out all processing operations through the Investigator, who is designated the Data Processor, in accordance with the Data Protection Code (Article 29 of Legislative Decree 196/2003);

b) Likewise, the Sponsor will be the data controller for the processing falling under its responsibility. In accordance with the provisions of clause 6 in the aforementioned Guidelines, CRO will be designated by the Sponsor as the External Data Processor, pursuant to the Data Protection Code (Article 29 of Legislative Decree 196/2003), limited to the processing operations under the Sponsor's control.

Prior to and during the course of the Study, CRO or Sponsor may request to collect personal data as that term is defined in the Data Protection Directive 95/46/EC and applicable legislation enacted under the same or equivalent/similar national legislation (collectively "Data Privacy Legislation") relating to the Study from the Istituto, including from its Investigators, Co-Investigators, Co-Workers, and other Istituto staff or personnel involved in the conduct of the Study. The Investigator hereby consents to the processing of Investigator's personal data collected by CRO or Sponsor, and Investigator and Istituto agree to obtain any consents, as may be necessary in accordance with applicable Data Privacy Legislation, for the processing of any personal data collected by CRO

ART. 8)

Non appena essi siano disponibili o su richiesta, l'Istituto fornirà periodicamente alla CRO i dati clinici relativi alla conduzione dello Studio e i suoi risultati. Tali informazioni saranno codificate come necessario in modo che i pazienti non possano essere identificati da terzi non autorizzati e saranno trasmesse per iscritto via fax o e-mail.

L'Istituto garantisce che i dati clinici e altri materiali relativi allo Studio saranno raccolti e trattati con cura e saranno sempre perfettamente leggibili, in conformità alle istruzioni del Protocollo.

Per quanto concerne l'elaborazione dei dati personali e sensibili del paziente, le parti prendono visione del contenuto delle "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" emanate dal "Garante" il 24 luglio 2008 (pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale n. 190 del 14 agosto 2008) e ove applicabile secondo l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici (N. 258 del 24 giugno 2011).

Pertanto, si conviene quanto segue:

a) titolare del trattamento dei suddetti sarà l'Istituto, che compirà ogni operazione di trattamento per il tramite dello Sperimentatore, nominato Responsabile del trattamento, in ottemperanza al Codice in materia di protezione dei dati (Articolo 29 del Decreto Legislativo 196/2003);

b) Analogamente, titolare del trattamento sarà lo Sponsor, nell'ambito dei trattamenti che allo stesso competono in ottemperanza alle disposizioni della clausola 6 delle suddette linee guida, la CRO sarà nominata dallo Sponsor quale Responsabile esterno del trattamento, in ottemperanza al Codice in materia di protezione dei dati personali (Articolo 29 del Decreto Legislativo 196/2003), limitatamente alle operazioni di trattamento di cui lo Sponsor avrà la titolarità.

Prima e durante lo svolgimento dello Studio, la CRO o lo Sponsor potranno richiedere di raccogliere i dati personali, definiti in base alla Direttiva sulla tutela dei dati 95/46/CE e leggi applicabili promulgate ai sensi della direttiva stessa o altre leggi nazionali equivalenti o simili (collettivamente, "Legislazione sulla privacy dei dati"), che riguardano lo Studio dall'Istituto, inclusi i suoi sperimentatori, co-sperimentatori, collaboratori, e altro personale dell'Istituto coinvolto nella conduzione dello Studio. Lo Sperimentatore acconsente con il presente al trattamento dei propri dati personali raccolti dalla CRO o dallo Sponsor, e lo Sperimentatore e l'Istituto convengono di ottenere tutti i consensi necessari ai sensi della



or the Sponsor from its investigators, sub-investigators, staff and personnel involved in the conduct of the Study. Such consent shall authorize the transfer of personal data, to countries other than the Istituto's own country, including without limitation the United States, even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in the Istituto's own country, for the following purposes: a) the conduct and interpretation of the Study; b) review by governmental or regulatory agencies, Sponsor, CRO, and their agents, and affiliates and collaborators; c) satisfying legal or regulatory requirements; d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; and e) storage in databases for use in selecting sites in future clinical trials. In the event any Istituto personnel participating in the Study are not willing to provide such consent, Istituto acknowledges that such personnel will not be able to participate in the Study.

ART. 9)

Sponsor shall have exclusive ownership in Italy, in the European Union and throughout the world, of any inventions or discoveries arising as a result of the Study.

Istituto will promptly notify Sponsor in writing if it or Investigator conceives or makes any inventions or discoveries and, at Sponsor's expense, execute any documents and give any testimony necessary for Sponsor to obtain patents in any country or to otherwise protect Sponsor's interests in such inventions or discoveries.

Sponsor shall have exclusive ownership of all documentation, data and other materials obtained as results of the execution and development of the Study.

ART. 10)

All information (including, but not limited to, documents, descriptions, data, CRFs, photographs, videos and instructions), and materials (including, but not limited to, the Investigational Product and comparator products), provided to the Istituto by CRO, Sponsor, or their agents, (whether verbal, written or electronic), and all data, reports and information, relating to the Study or its progress (hereinafter, the "**Confidential Information**") shall be the property of Sponsor.

vigente Legislazione sulla privacy dei dati, per l'elaborazione di qualunque dato personale raccolto dalla CRO o dallo Sponsor dai suoi sperimentatori, co-sperimentatori, personale e dipendenti coinvolti nella conduzione dello Studio. Tale consenso autorizzerà la trasmissione di dati personali, a Paesi diversi dal Paese stesso dell'Istituto, compresi senza limitazioni gli Stati Uniti, anche nei casi in cui la protezione dei dati non esista o non sia altrettanto sviluppata in questi Paesi quanto nel Paese dell'Istituto, per i seguenti scopi: a) la conduzione e l'interpretazione dello Studio; b) l'esame da parte di agenzie governative o regolatorie, lo Sponsor, la CRO e il loro agenti, affiliati e collaboratori; c) soddisfare i requisiti legali o normativi; d) pubblicazione su www.clinicaltrials.gov e sui siti web e sulle banche dati che servono uno scopo simile; ed e) conservazione in banche dati per l'uso nella selezione di centri nelle sperimentazioni cliniche future. Nel caso in cui il personale dell'Istituto che partecipa allo Studio non voglia fornire tale consenso, l'Istituto riconosce che tale personale non potrà partecipare allo Studio.

ART. 9)

Lo Sponsor avrà la proprietà esclusiva in Italia, nell'Unione Europea e in tutto il mondo di qualsiasi invenzione o scoperta derivante dallo Studio.

L'Istituto notificherà immediatamente allo Sponsor per iscritto qualora essa o lo Sperimentatore concepiscano o facciano qualsiasi invenzione o scoperta e, a spese dello Sponsor, perfezionerà qualsiasi documento e fornirà qualsiasi attestazione necessaria allo Sponsor per ottenere brevetti in qualsiasi Paese o per proteggere in qualunque altro modo gli interessi dello Sponsor in merito a tali invenzioni o scoperte.

Lo Sponsor avrà la proprietà esclusiva di tutta la documentazione, i dati e altri materiali ottenuti a conseguenza della conduzione e dello sviluppo dello Studio.

ART. 10)

Tutte le informazioni (inclusi, tra gli altri, documenti, descrizioni, dati, CRF, fotografie, video e istruzioni) e materiali (inclusi, tra gli altri, il Prodotto sperimentale e prodotti di confronto) forniti all'Istituto dalla CRO, dallo Sponsor o dai loro agenti (siano essi verbali, scritti o elettronici) e tutti i dati, le relazioni e le informazioni relativi allo Studio o ai suoi progressi (di seguito "**Informazioni riservate**") saranno di proprietà dello Sponsor.

L'Istituto manterrà la più rigorosa riservatezza sulle



Istituto shall keep the Confidential Information relating to the Study and its results strictly confidential and shall not disclose such Confidential Information to any third party without Sponsor's consent. These confidentiality obligations shall not apply to Confidential Information to the extent that it is required to be disclosed by applicable law, provided that the Istituto shall give Sponsor and CRO prompt, advance written notice to permit CRO, Sponsor or their agents to object to or otherwise limit such disclosure.

Istituto ensure that the above mentioned obligation to confidentiality shall be extended to the Investigator, Co-Investigators, Co-workers, agents or other persons performing the Study under its direction who are subject to confidentiality obligations that are consistent with this Agreement. Istituto warrants that even Investigator and his Co-workers shall keep Confidential Information strictly private.

ART. 11)

Parties agree that Sponsor directly or by CRO shall have direct access to the Department di Oncologia Medica in order to perform control and supervision activity. Istituto will permit this access.

The Investigator and the Istituto shall be jointly responsible for maintaining essential Study documents in the manner specified by GCPs guidelines and applicable laws for fifteen (15) years after the completion of the Study or such longer period as specified by current GCPs guidelines and applicable laws. If any source data are kept on computer files only, Istituto shall make print-outs of all such data relevant to the Study for the purpose of source data verification, and shall have them signed, dated and retained as source documents.

ART. 12)

Publications of Study results shall be made by Sponsor in accordance with applicable law, including Italian Ministry of Health Circular no. 6 of 2/9/2002, and Annex 1, paragraph 4.3.2.3 of Ministerial Decree 21.12.2007. The Study results must include data produced by all participating centres, and it remains implicit that the Investigator shall be guaranteed the right of disclosure and publication of its own centre's results, as stipulated by Art. 5 subsection 3 c) of Decree 12 May 2006, after the publication of the overall Study results. Prior to any publication or disclosure of the results the Investigator shall provide the Sponsor with a draft copy of the publication and/or presentation (whether referring to a conference presentation or written articles). The Sponsor shall have sixty (60)

Informazioni riservate riguardanti lo Studio e i suoi risultati e non le divulgherà a terzi senza il consenso dello Sponsor. Tali obblighi di riservatezza non si applicheranno alle Informazioni riservate nella misura in cui la loro divulgazione è richiesta dalle leggi vigenti, a condizione che l'Istituto fornisca allo Sponsor e alla CRO un tempestivo preavviso scritto per consentire a loro o ai loro agenti di opporsi a o comunque limitare tale divulgazione.

L'Istituto garantisce che il succitato obbligo di riservatezza sia esteso allo sperimentatore, ai co-sperimentatori, ai collaboratori, agli agenti o ad altre persone che conducono lo Studio sotto la sua direzione e che sono soggette agli obblighi di riservatezza conformi al presente Contratto.

L'Istituto garantisce che anche lo sperimentatore e i suoi collaboratori manterranno la massima privacy sulle Informazioni riservate.

ART. 11)

Le Parti convengono che lo Sponsor direttamente o tramite la CRO avrà accesso diretto al Dipartimento di Oncologia Medica al fine di condurre attività di controllo e supervisione. L'Istituto consentirà tale accesso.

Lo Sperimentatore e l'Istituto saranno congiuntamente responsabili di mantenere i documenti essenziali dello Studio nella maniera specificata dalle linee guida GCP e dalle leggi vigenti per quindici (15) anni dopo il completamento dello Studio o per un periodo più lungo specificato dalle attuali linee guida GCP e dalle leggi vigenti. Se i Dati originali sono conservati solo su file di computer, l'Istituto deve effettuare delle stampe di tutti i dati di tale tipo rilevanti per lo Studio ai fini della verifica dei Dati originali, e deve farli firmare, datare e conservare come Documenti originali.

ART. 12)

Le pubblicazioni dei risultati dello studio devono essere fatte dallo Sponsor in accordo con la legge vigente inclusa la circolare Ministeriale del ministero della salute n. 6 del 2/9/2002, e l'allegato 1, paragrafo 4.3.2.3 del Decreto Ministeriale 21.12.2007. Atteso che i risultati dello Studio dovranno comprendere i dati prodotti da tutti i centri partecipanti, è inteso che allo Sperimentatore sarà garantito il diritto alla divulgazione e pubblicazione dei risultati del proprio centro, così come previsto dall'art. 5 comma 3 c) del Decreto 12 maggio 2006, successivamente alla pubblicazione dei dati complessivi dello Studio. Prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire allo Sponsor una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia



days from receipt of the final draft to review the proposal, in which period of time the Sponsor shall have the right to make comments and also demand postponement of the publication or disclosure if review of the final draft proves to contain elements that might support a patent initiative.

In addition, at Sponsor's request, Istituto shall delay publication for an additional ninety (90) days to allow Sponsor the opportunity to file for patent protection.

ART. 13)

The Sponsor has subscribed an insurance policy covering the performance of the Study, according with the MD 14 July 2009, and a copy of such insurance policy will be provided on request. The Parties specify that Sponsor's policy is to grant specific cover in connection with the reimbursement of damages caused to the subjects by the Study activities throughout the entire duration thereof.

CRO expressly disclaims any liability in connection with the Study Product, including any liability for any product claim arising out of a condition caused by or allegedly caused by the administration of such product.

Neither CRO nor Sponsor will be responsible for, and the Istituto agrees, to the extent allowed by law, to indemnify and hold them harmless from, any third party claims of illness, injury or damage resulting from the Istituto's negligence, failure to adhere to the Protocol, failure to obtain informed consent, unauthorized warranties, breach of this Agreement, breach of applicable law or regulation or willful misconduct. Istituto shall maintain a Commercially Reasonable level of insurance, and, upon request, shall provide a certificate of insurance to CRO; or, alternatively, if applicable insurance is provided by a governmental agency, the Istituto shall satisfy all requirements necessary to remain eligible for such governmental insurance during the Study and, upon request, shall provide a certificate of currency to CRO. For purposes of this Section, "Commercially Reasonable" shall mean in accordance with standard practice in the industry and in the geographical area.

Neither Party shall have any liability of any type (including, but not limited to, contract, negligence, and tort liability), for any loss of profits, opportunity or goodwill, or any type of special, incidental, indirect or consequential damage or loss in

che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

Lo Sponsor avrà un periodo di sessanta (60) giorni dal ricevimento dell'elaborato finale proposto per vederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione o della divulgazione, qualora a seguito della revisione dell'elaborato finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettuale.

Inoltre, su richiesta dello Sponsor, l'Istituto deve ritardare la pubblicazione per ulteriori novanta (90) giorni per conferire allo Sponsor l'opportunità di perfezionare la protezione del brevetto.

ART. 13)

Lo Sponsor ha sottoscritto una polizza assicurativa che copre la conduzione dello Studio, in conformità al DM del 14 luglio 2009, e una copia di tale polizza assicurativa sarà fornita su richiesta. Le Parti specificano che la politica dello Sponsor è di concedere copertura specifica in concomitanza con il rimborso dei danni causati ai soggetti dalle attività dello Studio per tutta la durata dello stesso.

La CRO declina espressamente qualsiasi responsabilità correlata al Prodotto dello Studio, compresa la responsabilità per qualsiasi richiesta di indennizzo dovuta al prodotto derivante da una condizione effettivamente o presumibilmente causata dalla somministrazione di tale prodotto.

Né la CRO né lo Sponsor saranno responsabili per - e l'Istituto concorda, entro i termini consentiti dalla legge, di risarcirli e sollevarli da - qualsiasi richiesta di indennizzo da terzi per malattia, lesione o danno derivante da negligenza, inottemperanza al protocollo, mancato ottenimento del consenso informato, garanzie non autorizzate, violazione del presente Contratto, violazione di leggi o normative vigenti o colpa intenzionale da parte dell'Istituto. L'Istituto provvederà a mantenere un livello assicurativo commercialmente ragionevole e, su richiesta, fornirà un attestato assicurativo alla CRO; oppure, in alternativa, nel caso di fornitura di un'assicurazione appropriata da parte di un ente statale, l'Istituto provvederà a soddisfare tutti i requisiti necessari per preservare la sua idoneità a tale assicurazione statale durante lo Studio e, su richiesta, fornirà un certificato di valuta alla CRO. Ai fini della presente Sezione, per "commercialmente ragionevole" si intende in conformità alla prassi standard del settore e dell'area geografica.

Nessuna delle Parti avrà alcuna responsabilità di alcun tipo (inclusa, a titolo esemplificativo e non limitativo, responsabilità contrattuale, per negligenza o per colpa), per qualsiasi perdita di profitti, opportunità o avviamento, o per qualsiasi



connection with or arising out of this Agreement or the Services performed hereunder.

Istituto shall promptly notify CRO and Sponsor in writing of any illness, injury or damage actually or allegedly due to an adverse reaction to the Investigational Product, and shall cooperate fully with Sponsor in its handling of the event. The Istituto shall also promptly notify CRO and Sponsor in writing of any claim of illness or injury actually or allegedly arising from the conduct of the Study. Sponsor shall have the right to control the defense of any such claims of an adverse reaction to the Investigational Product, and the Istituto shall cooperate fully with Sponsor in handling such claims.

Istituto agrees to report any serious adverse events (SAEs) as required by law, regulation and the Protocol within twenty four (24) hours (or such other time as specified in the Protocol) of first knowledge of any SAE or any event that could affect the safety of the Study participants, Istituto will notify Quintiles or Sponsor via EDC RAVE Voyager

ART. 14)

The Agreement shall be effective from the date of signature to the close of the Study activities in Istituto. At the expiry of the contract, all completed CRFs relating to all enrolled patients in the Study will be provided by Istituto to CRO.

ART. 15)

Parties agree that Istituto shall communicate in writing and in good time to Sponsor and/or CRO, if competent governmental or regulatory Authority decides to make an inspection relating to the Study c/o Istituto's facilities. Istituto shall immediately give to Sponsor copies of any inquires, correspondence or communications received. Istituto will make reasonable efforts to cooperate with regulatory and governmental Authority during the inspection, and will do its best to consent Sponsor's direct participation or CRO's at these activities. Istituto shall provide regulatory authority with only required information and shall keep strictly private other confidential materials and information.

Istituto represents and warrants that neither it nor Investigator have any pending for-cause regulatory audits, investigations or proceedings involving Istituto, Investigator, or any of their employees or agents performing Study activities which relate to

tipo di perdite o danni speciali, incidentali, indiretti o consequenziali in concomitanza con o derivanti dal presente Contratto o dai Servizi prestati ai sensi dello stesso.

L'Istituto dovrà notificare tempestivamente per iscritto alla CRO e allo Sponsor qualsiasi malattia, lesione o danno effettivamente o presumibilmente causato da una reazione avversa al Prodotto sperimentale, e dovrà cooperare pienamente con lo Sponsor nel gestire tale eventualità. L'Istituto dovrà anche notificare tempestivamente per iscritto alla CRO e allo Sponsor ogni richiesta di indennizzo per malattia o lesione effettivamente o presumibilmente derivante dalla conduzione dello Studio. Lo Sponsor avrà il diritto di controllare la difesa legale nei confronti di tali richieste di indennizzo per reazioni avverse al Prodotto sperimentale, e l'Istituto dovrà cooperare pienamente con lo Sponsor nel gestire tali casi.

L'Istituto acconsente a riferire qualsiasi evento avverso grave (SAE) come richiesto dalla legge, dai regolamenti e dal Protocollo entro ventiquattro (24) ore (o per un altro periodo di tempo come specificato nel Protocollo) da quando viene a sapere di qualsiasi SAE o di qualsiasi evento che possa influenzare la sicurezza dei partecipanti allo Studio, notificandolo a Quintiles e allo Sponsor tramite EDC RAVE Voyager.

ART. 14)

Il Contratto sarà in vigore a partire dalla data della firma fino alla chiusura delle attività dello Studio presso l'Istituto. Allo scadere del contratto, tutte le CRF compilate riguardanti tutti i pazienti arruolati nello Studio saranno fornite dall'Istituto alla CRO.

ART. 15)

Le Parti concordano che l'Istituto dovrà comunicare per iscritto e tempestivamente allo Sponsor e/o alla CRO l'eventualità che un'autorità governativa o regolatoria competente decida di condurre un'ispezione riguardante lo Studio presso le strutture dell'Istituto. L'Istituto fornirà immediatamente allo Sponsor copie di ogni richiesta, corrispondenza o comunicazione ricevuta. L'Istituto adopererà ragionevoli sforzi per cooperare con l'autorità regolatoria o governativa durante l'ispezione e farà del proprio meglio per consentire allo Sponsor o alla CRO di partecipare direttamente a tali attività. L'Istituto dovrà fornire all'autorità regolatoria solo le informazioni richieste e dovrà mantenere la più rigorosa privacy su altri materiali e informazioni riservate.

L'Istituto dichiara e garantisce che né esso né lo Sperimentatore hanno pendenze per verifiche



compliance with laws regarding the conduct of any clinical research.

Istituto represents and warrants that neither it, nor Investigator or any Co-Investigator or any Co-Worker, agents or other persons performing the Study under its direction, has been debarred, disqualified or banned from conducting clinical trials or is under investigation by any regulatory authority for debarment or any similar regulatory action in any country, and Istituto shall notify CRO immediately if any such investigation, disqualification, debarment or ban occurs.

ART. 16)

Sponsor and/or CRO may terminate this Agreement effective immediately upon written notice. Istituto shall be entitled to terminate the Agreement with written notice if circumstances beyond Istituto's reasonable control prevent Istituto from completing the Study, or if Istituto reasonably determines that it is unsafe to continue the Study. In any case, nothing shall be due as indemnity or reparation.

In the case of termination before the natural term of Agreement (except where termination is due to breach of this Agreement, negligence, intentional misconduct or failure to comply with any statutory obligations), CRO shall pay to Istituto the activity effectively carried out on the patients. Istituto shall surrender all related documentation. Upon receipt of notice of termination, Istituto shall ensure (1) the immediate cessation of any patient recruitment, (2) all specified termination procedures are followed, (3) ensure that any required subject follow-up procedures are completed and (4) make all reasonable efforts to minimize further costs. Sponsor may, and/or CRO may upon Sponsor's request, assign this Agreement to a third party, (and CRO may upon Sponsor's request assign its rights and obligations under this Agreement to Sponsor), and Sponsor and/or CRO (as the case may be) shall not be responsible for any obligations or liabilities under this Agreement that arise after the date of the assignment, and the Istituto hereby consents to such an assignment.

ART. 17)

No provision of this Agreement may be amended, revoked or waived except in writing signed by a duly authorized representative of each of the

normative per giusta causa, indagini o procedimenti che coinvolgono l'Istituto, lo Sperimentatore, o uno dei loro dipendenti o agenti che effettuano attività legate allo Studio e che sono correlati alla conformità alle leggi riguardanti la conduzione di qualsiasi ricerca clinica.

L'Istituto dichiara e garantisce che né esso né lo Sperimentatore, né altri co-sperimentatori o colleghi, agenti o persone che conducono lo Studio, sono stati radiati, squalificati o interdetti dalla conduzione di sperimentazioni cliniche, né sono indagati da alcuna autorità regolatoria in alcun Paese, e l'Istituto notificherà immediatamente alla CRO il verificarsi di ogni eventuale indagine, squalifica, radiazione o interdizione.

ART. 16)

Lo Sponsor e/o la CRO potranno risolvere il presente Contratto con validità immediata tramite comunicazione scritta. L'Istituto avrà diritto a risolvere il presente Contratto con preavviso scritto se circostanze oltre il proprio ragionevole controllo gli impediscono di completare lo Studio, o se esso stabilisce che non sia sicuro proseguire lo Studio. In ogni caso, nessun importo sarà dovuto in termini di indennizzo o risarcimento.

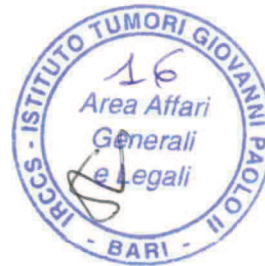
Nel caso di risoluzione prima della naturale scadenza del Contratto (eccetto se tale risoluzione è dovuta a una violazione del Contratto stesso, negligenza, colpa intenzionale o inottemperanza agli obblighi di legge), la CRO pagherà all'Istituto l'attività effettivamente condotta sui pazienti. L'Istituto cederà ogni documentazione correlata. Al ricevimento della comunicazione di recesso, l'Istituto dovrà garantire (1) la cessazione immediata di ogni arruolamento dei pazienti, (2) che tutte le procedure specificate per la risoluzione siano rispettate, (3) che ogni procedura di follow-up richiesta per i soggetti sia completata e (4) di adoperare ogni sforzo ragionevole per ridurre al minimo ulteriori costi. Lo Sponsor potrà, e/o la CRO potrà su richiesta dello Sponsor, cedere il presente Contratto a terzi (e la CRO potrà su richiesta dello Sponsor cedere i propri diritti e obblighi ai sensi del presente contratto allo Sponsor), e lo Sponsor e/o la CRO (a seconda dei casi) non saranno responsabili degli obblighi e delle responsabilità legali previsti dal presente Contratto che insorgano dopo la data della cessione, e l'Istituto acconsente a tale cessione.

ART. 17)

Nessuna disposizione del presente accordo potrà essere emendata, revocata o sospesa salvo eventuale atto scritto e sottoscritto da un



<p>Parties hereto.</p> <p>ART. 18) Any dispute arising under this Agreement as regards interpretation, execution or validity will be assigned to the exclusive jurisdiction of the Courts of Bari - Italy.</p> <p>As per articles 1341 e 1342 of the Italian Civil Code, the Parties declare expressly to have understood all terms and conditions of the agreement hereinabove and to approve them, in particular articles no. 7, 16 and 18 inclusive.</p>	<p>rappresentante debitamente autorizzato di ciascuna delle Parti contraenti.</p> <p>ART. 18) Ogni eventuale controversia derivante dal presente accordo e riguardante l'interpretazione, attuazione o validità della presente convenzione sarà competente esclusivamente il Foro di Bari - Italia.</p> <p>Ai sensi degli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile italiano, le Parti dichiarano espressamente di aver compreso tutti i termini e le condizioni dell'accordo di cui sopra e di approvarli, in particolare gli articoli n. 7, 16 e 18.</p>
<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY QUINTILES S.p.A.</p> <p>Cassina de' Pecchi, <u>10/01/2013</u></p> <p>By: Dr Silvia Sacchi <i>[Signature]</i></p> <p>Title: Attorney-in-Fact</p>	<p>LETTO E ACCETTATO DA QUINTILES S.p.A.</p> <p>Cassina de' Pecchi, <u>10/01/2013</u></p> <p>Firmato da: Dott.ssa Silvia Sacchi <i>[Signature]</i></p> <p>Qualifica: Procuratore</p>
<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY</p> <p>Bari, li <u>10/01/2013</u></p> <p>By: Prof. Antonio Quaranta</p> <p>Title: General Director</p>	<p>LETTO E ACCETTATO DA</p> <p>Bari, li <u>10/01/2013</u></p> <p>Firmato da: Prof. Antonio Quaranta</p> <p>Qualifica: Direttore Generale</p>
<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY F. Hoffmann-La Roche Ltd (Quintiles executing on Sponsor's behalf):</p> <p>Cassina de' Pecchi, li <u>10/01/2013</u></p> <p>By: Dr Silvia Sacchi <i>[Signature]</i></p> <p>Title: Attorney-in-Fact</p> <p>For acceptance: Investigator</p> <p>Dott. Michele Guida <i>[Signature]</i></p>	<p>LETTO E ACCETTATO DALLO F. Hoffmann-La Roche Ltd (stipulato da Quintiles per conto dello Sponsor):</p> <p>Cassina de' Pecchi, li <u>10/01/2013</u></p> <p>Firmato da: Dott.ssa Silvia Sacchi <i>[Signature]</i></p> <p>Qualifica: Procuratore</p> <p>Per accettazione: Sperimentatore</p> <p>Dott. Michele Guida <i>[Signature]</i></p>



<p><u>EXHIBIT A</u></p> <p>Payment and Payment Schedule</p> <p>1. The following payments will be made based on Subject Study visits. All payments referenced herein are inclusive of overhead.</p> <p>F. Sponsor or CRO shall make payments to Study Center for the items and procedures required by the Protocol in accordance with the budget attached as Table 1. This amount is based on payments of up to € 17.570 (+ VAT) + invoiced items per Subject enrolled, assuming an enrollment of maximum ten (10) Subjects. For Subjects who do not complete all visits as set forth in Table 1, payments relating to such Subjects will be prorated accordingly. In no event shall the total amount payable to the Study Center exceed € 17.570 (+ VAT) + invoiced items per Subject enrolled for the activities performed pursuant to this Agreement. Payments will be made according to the following schedule</p> <p>a. Payments will be made to Study Center every 3 months based on completion of electronic Case Report Forms ("eCRFs") or eCRF Modules, as applicable, that occurred in the previous calendar quarter. Completed eCRFs include all Completed Case Report Modules for an individual Subject in the Study and shall mean a module or eCRF (i) submitted for a Subject that meets the Study inclusion/exclusion criteria as set forth in the Protocol; and (ii) completed in accordance with all FDA and Study requirements.</p> <p>b. Ten percent (10%) of each payment specified in subsection [a.] above shall be held until the end of the Study and included in the final payment.</p> <p>c. The final payment will be made after Sponsor has received copies of all completed electronic Case Report Forms ("eCRFs") for each of the Subjects participating in the Study with all queries resolved. Study Center shall have sixty (60) days from the receipt of the final payment to dispute any discrepancies relating to payments made pursuant to this section 1.</p>	<p><u>ALLEGATO A</u></p> <p>Pagamenti e prospetto di pagamento</p> <p>1. I seguenti pagamenti verranno effettuati in base alle visite ai Soggetti dello Studio. Tutti i pagamenti indicati includono le spese generali.</p> <p>F. lo Sponsor o la CRO corrisponderanno i pagamenti al Centro dello Studio per le voci e le procedure richieste dal Protocollo in conformità con il budget allegato alla Tabella 1. Tale importo è basato su pagamenti fino a € 17.570 (+ IVA) + procedure fatturabili per Soggetto arruolato, presumendo un arruolamento al massimo di dieci (10) Soggetti. Per i Soggetti che non completano tutte le visite come indicato nella Tabella 1, i pagamenti relativi a ogni Soggetto saranno rateizzati di conseguenza. In nessun caso l'importo totale pagabile al Centro dello Studio eccederà € 17.570 (+ IVA) + procedure fatturabili per Soggetto arruolato per le attività condotte in conformità al presente accordo.</p> <p>I pagamenti saranno corrisposti in base al seguente piano:</p> <p>a. I pagamenti saranno corrisposti al Centro dello Studio ogni 3 mesi in base al completamento delle schede di raccolta dati elettroniche ("eCRF") o Moduli eCRF, a seconda dei casi, effettuato nel precedente trimestre. Le eCRF completate includono tutti i Moduli di raccolta dati compilati per un singolo Soggetto nello Studio e con esse si intende un modulo o scheda eCRF (i) inviata per un Soggetto che soddisfi i criteri di inclusione/esclusione come stabilito dal Protocollo; e (ii) completata in conformità con tutti i requisiti dello Studio e dell'FDA.</p> <p>b. Il dieci per cento (10%) di ogni pagamento specificato nella sottosezione [a.] di cui sopra sarà trattenuto fino al termine dello Studio e incluso nel pagamento finale.</p> <p>c. Il pagamento finale sarà effettuato dopo che lo Sponsor ha ricevuto copie di tutte le schede di raccolta dati elettroniche ("eCRF") compilate per ciascuno dei Soggetti che partecipano allo Studio con tutte le richieste di chiarimento risolte. L'Istituto dello Studio avrà sessanta (60) giorni dal ricevimento del pagamento finale per eventuali contestazioni</p>
---	--



<p>d. For those Subjects who have signed an informed consent, undergone BRAF test screening procedures pursuant to the Protocol and are subsequently not eligible for the Study ("Screen Failures"), Sponsor or CRO will reimburse Study Center for each BRAF Test in the amount of € 87 for each subject, not to exceed fifteen (15) BRAF Tests, which represents Study Center's personnel costs and screening procedures.</p> <p>To be eligible for reimbursement a completed Case Report Module shall be submitted to Quintiles for such screening visit along with any additional information which may be requested by Sponsor or CRO to appropriately document the subject screening procedures.</p> <p>For those Subjects who have signed an informed consent, undergone all screening procedures pursuant to the Protocol and are subsequently not eligible for the Study ("Screen Failures"), Sponsor or CRO will reimburse Study Center for each Screen Failure in the amount of € 645 for each subject, not to exceed five (5) Screen Failures, which represents Study Center's personnel costs and screening procedures. To be eligible for reimbursement a completed Case Report Module shall be submitted to Quintiles for such screening visit along with any additional information which may be requested by Sponsor or CRO to appropriately document the subject screening procedures and <u>a detailed invoice including patient number and date of screen failure will be required. Payment will be made after verification and approval of the invoice by Quintiles.</u> In the event Study Center reaches this maximum number of Screen Failures, Study Center shall contact Sponsor or CRO for authorization prior to continuing screening.</p> <p>2. The following payments will be made following receipt by Sponsor or CRO (as applicable) of a reasonably detailed invoice and, when relevant, supporting documentation.</p> <p>a. Invoices shall reference the Investigator's name, Protocol number and, if sent to CRO, "F. Hoffmann-La Roche Ltd", and be sent to:</p>	<p>dovute a discrepanze nei pagamenti effettuati ai sensi della presente sezione 1.</p> <p>d. Per i Soggetti che hanno firmato un consenso informato, si sono sottoposti alle procedure di screening del test BRAF ai sensi del Protocollo e successivamente risultano non idonei allo studio ("Mancato superamento dello screening"), lo Sponsor o la CRO rimborseranno al Centro dello Studio per ogni Test BRAF, fino a un massimo di quindici (15) Test BRAF in totale, l'importo di € 87 per ogni Soggetto. Questa cifra rappresenta i costi per il personale e le procedure di screening sostenuti del Centro.</p> <p>Per aver diritto al rimborso, dovrà essere inviato a Quintiles un Modulo di raccolta dati compilato per tale visita di screening insieme ad eventuali ulteriori informazioni richieste dallo Sponsor o dalla CRO per documentare adeguatamente le procedure di screening del Soggetto.</p> <p>Per i Soggetti che hanno firmato un consenso informato, si sono sottoposti a tutte le procedure di screening ai sensi del Protocollo e successivamente risultano non idonei allo studio ("Mancato superamento dello screening"), lo Sponsor o la CRO rimborseranno al Centro dello Studio per ogni Mancato superamento dello screening, fino a un massimo di cinque (5) Mancati superamenti dello screening, l'importo di € 645 per ogni Soggetto. Questa cifra rappresenta i costi per il personale e le procedure di screening sostenuti dal Centro. Per aver diritto al rimborso dovrà essere inviato a Quintiles un Modulo di raccolta dati compilato per tale visita di screening insieme a eventuali ulteriori informazioni richieste da Sponsor o dalla CRO per documentare adeguatamente le procedure di screening del Soggetto e sarà richiesta una fattura dettagliata comprensiva del numero del paziente e della data del <i>Mancato superamento dello screening</i>. Il pagamento verrà effettuato previa verifica ed approvazione della fattura da parte di Quintiles. Nell'eventualità che raggiunga tale numero massimo di Mancati superamenti dello screening, il Centro lo Sponsor o la CRO per l'autorizzazione prima di continuare lo screening.</p> <p>2. I seguenti pagamenti saranno corrisposti a seguito del ricevimento da parte dello Sponsor o della CRO (a seconda dei casi) di una fattura ragionevolmente dettagliata e, se rilevante, documentazione a supporto.</p> <p>a. Le fatture devono fare riferimento al nome dello Sperimentatore, al numero di Protocollo e, se inviate alla CRO, a "F. Hoffmann-La Roche Ltd", ed essere spedite a questo</p>
--	--



Mrs. Vincenza Celano
Quintiles spa, Centro Direzionale Cassina Plaza
Edificio F,Scala 2 - Via Roma, 108 - 20060
Cassina de' Pecchi (MI)

b. All invoices must be submitted to Sponsoror CRO (as applicable) within six (6) months following the incurrence of the applicable expense.

c. Urine Pregnancy test costs will not exceed € 8 performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. This fee does not cover Serum Pregnancy tests which are required per the protocol and included in Table 1. Study Center understands and agrees that neither F. Sponsor nor CRO can reimburse Study Center for any procedures which any third-party payor has made payment, in whole or in part.

d. Pelvic Examination/ Head examination/ Neck examination/ Anal examination/ Dermatologic Evaluation performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and costs will not exceed costs in the table below and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. Study Center understands and agrees that neither Sponsor nor CRO can reimburse Study Center for any procedures which any third-party payor has made payment, in whole or in part.

Pelvic examination	€ 52
Surgeon - Head / Neck evaluation	€ 108
Anal examination	€ 20
Unscheduled Dermatological Evaluation	€ 92

e. Thoracic, abdominal and pelvic combined CT scan with contrast material, including interpretation and report, performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and costs will not exceed € 815 and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. Also Primary tumor site CT scan, including interpretation and

indirizzo:

Sig.ra Vincenza Celano
Quintiles spa, Centro Direzionale Cassina Plaza
Edificio F,Scala 2 - Via Roma, 108 - 20060
Cassina de' Pecchi (MI)

b. Tutte le fatture devono essere inviate a allo Sponsor o alla CRO (a seconda dei casi) entro sei (6) mesi successivi alle spese applicabili.

c. I costi del test di gravidanza sulle urine eseguiti ai sensi del Protocollo e non standard di cura fino a un massimo di € 8 saranno rimborsati su base aggiuntiva e non sono compresi nel Budget allegato. Tale importo non copre i test di gravidanza sul siero che sono necessari in base al Protocollo e inclusi nella Tabella 1. Il Centro dello Studio comprende e accetta che né lo Sponsor né la CRO possono rimborsare il centro stesso per eventuali procedure le cui spese sono state sostenute da un pagatore terzo, in tutto o in parte.

d. Esame pelvico/Esame della testa/Esame del collo/Esame anale/Valutazione dermatologica eseguiti ai sensi del Protocollo e non standard di cura saranno rimborsati su base aggiuntiva fino ai massimi indicati nella tabella di seguito e non sono compresi nel Budget allegato. Il Centro dello Studio comprende e accetta che né lo Sponsor né la CRO possono rimborsare il centro stesso per eventuali procedure le cui spese sono state sostenute da un pagatore terzo, in tutto o in parte.

Esame pelvico	€52
Chirurgo - Valutazione testa/collo	€108
Esame anale	€20
Valutazione dermatologica non programmata	€92

e. La TAC combinata di torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto, inclusi interpretazione e referto, eseguita ai sensi del Protocollo e non standard di cura sarà rimborsata su base aggiuntiva fino a un massimo € 815 e non è compresa nel Budget allegato. Analogamente la TAC del sito del tumore principale, inclusi interpretazione e referto,



report, performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and costs will not exceed € 495 and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. Study Center understands and agrees that neither Sponsor nor CRO can reimburse Study Center for any procedures which any third-party payor has made payment, in whole or in part.

f. Additional or unscheduled brain stem MRI with contrast material including interpretation and report, performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and costs will not exceed € 842 and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. Study Center understands and agrees that neither Sponsor nor CRO can reimburse Study Center for any procedures which any third-party payor has made payment, in whole or in part.

g. Additional or unscheduled Computerized axial tomography, head, skull or brain CT scan with contrast material, including interpretation and report, performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and costs will not exceed € 516 and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. Study Center understands and agrees that neither Sponsor nor CRO can reimburse Study Center for any procedures which any third-party payor has made payment, in whole or in part.

h. Biopsy of skin, subcutaneous tissue, skin tumor, including pre and post op care costs will not exceed € 74 and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget.

i. An additional payment of the amount of € 21 per patient for blood drawing for the Unscheduled PK, not to exceed twenty (20) unscheduled PK visits per site will be made upon receipt of detailed invoice including patient number

j. Colonoscopy with specimen collection with ancillary costs including biopsy handling,

eseguita ai sensi del Protocollo e non standard di cura sarà rimborsata su base aggiuntiva fino a un massimo € 495 e non è compresa nel Budget allegato. Il Centro dello Studio comprende e accetta che né Sponsor né la CRO possono rimborsare il centro stesso per eventuali procedure le cui spese sono state sostenute da un pagatore terzo, in tutto o in parte.

f. Esami aggiuntivi o non programmati di risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto, inclusi interpretazione e referto, eseguiti ai sensi del Protocollo e non standard di cura saranno rimborsati su base aggiuntiva fino a un massimo di € 842 e non sono compresi nel Budget allegato. Il Centro comprende e accetta che né lo Sponsor né la CRO possono rimborsare il centro stesso per eventuali procedure le cui spese sono state sostenute da un pagatore terzo, in tutto o in parte.

g. Esami aggiuntivi o non programmati di tomografia assiale computerizzata (TAC) di testa, cranio o cervello con mezzo di contrasto, inclusi interpretazione e referto, eseguiti ai sensi del Protocollo e non standard di cura saranno rimborsati su base aggiuntiva fino a un massimo di € 516 e non sono compresi nel Budget allegato. Il Centro dello Studio comprende e accetta che né lo Sponsor né la CRO possono rimborsare il centro stesso per eventuali procedure le cui spese sono state sostenute da un pagatore terzo, in tutto o in parte.

h. Le biopsie di pelle, tessuti sottocutanei, tumori alla pelle, inclusi costi di cura pre e post-operatoria, fino a un massimo di € 74 saranno rimborsati su base aggiuntiva e non sono compresi nel Budget allegato.

i. Verrà effettuato un ulteriore pagamento di € 21 a paziente e per prelievo di sangue per campione PK non programmato, fino ad un massimo di venti (20) visite PK non programmate per centro, a seguito di ricevimento di dettagliata fattura comprensiva del numero di paziente.

j. La colonoscopia con prelievo di campioni con costi ausiliari inclusi gestione della biopsia,



supplies, coordinator and physician fee, day facility costs performed pursuant to the Protocol and not standard of care will be reimbursed on a pass-through basis and will not exceed € 651 and will be reimbursed on a pass-through basis and are not included in the attached Budget. Study Center understands and agrees that neither Sponsor nor CRO can reimburse Study Center for any procedures which any third-party payor has made payment, in whole or in part.

k. Payment for unscheduled visits will be reimbursed in the amount of € 306, not to exceed ten (10) unscheduled visits per site. To be eligible for reimbursement of unscheduled visits, completed CRF pages must be submitted to CRO and any additional information which may be requested by Quintiles to appropriately document the subject visit.

fornitura, compensi per coordinatore e medico, costi di ricovero giornaliero ai sensi del Protocollo e non standard di cura saranno rimborsati su base aggiuntiva fino a un massimo di € 651 e non sono compresi nel Budget allegato. Il Centro dello Studio comprende e accetta che né lo Sponsor né la CRO possono rimborsare il centro stesso per eventuali procedure le cui spese sono state sostenute da un pagatore terzo, in tutto o in parte.

k. Per le visite non programmate verrà rimborsato un importo di € 306, sino ad un massimo di dieci (10) visite non programmate per centro. Per avere diritto al rimborso delle visite non programmate, dovranno essere inviate alla CRO le pagine di CRF compilate insieme ad eventuali ulteriori informazioni richieste da Quintiles per documentare adeguatamente la visita del soggetto.

GO27826 - Table 1

STUDY PHASE III	STUDY Cycle	Day	Total Cost Per Subject
Unit Cost			
Screening		BRAF testing	€ 87
		Screening	€ 1.371
Treatment	Cycle 1	Day 1	€ 416
		Day 8	€ 263
		Day 15	€ 402
		Day 22	€ 263
	Cycle 2	Day 1	€ 477
		Day 15	€ 384
	Cycle 3	Day 1	€ 408
	Cycle 4	Day 1	€ 353
	Cycle 5	Day 1	€ 432
	Cycle 6	Day 1	€ 506
	Cycle 7	Day 1	€ 353
	Cycle 8	Day 1	€ 432
	Cycle 9	Day 1	€ 408
	Cycle 10	Day 1	€ 353
Cycle 11	Day 1	€ 432	
Cycle 12	Day 1	€ 500	
Cycle 13	Day 1	€ 353	

GO27826 - Tabella 1

STUDIO FASE III	STUDIO Ciclo	Giorno	Costo totale per soggetto
Costo Unitario			
Screening		BRAF test	€ 87
		Screening	€ 1.371
Trattamento	Ciclo 1	Giorno 1	€ 416
		Giorno 8	€ 263
		Giorno 15	€ 402
		Giorno 22	€ 263
	Ciclo 2	Giorno 1	€ 477
		Giorno 15	€ 384
	Ciclo 3	Giorno 1	€ 408
	Ciclo 4	Giorno 1	€ 353
	Ciclo 5	Giorno 1	€ 432
	Ciclo 6	Giorno 1	€ 506
	Ciclo 7	Giorno 1	€ 353
	Ciclo 8	Giorno 1	€ 432
	Ciclo 9	Giorno 1	€ 408
Ciclo 10	Giorno 1	€ 353	
Ciclo 11	Giorno 1	€ 432	
Ciclo 12	Giorno 1	€ 500	
Ciclo 13	Giorno 1	€ 353	



	End of Treatment	€ 1.209
	Follow Up Month 3	€ 336
	Follow Up Month 6	€ 428
	Follow Up Months 9, 15, 18, 21, 27, 30, 33, 39, 42, 45	€ 247
	Follow Up Months 12, 24, 36, 48	€ 973
	Early study Term Visit (Post-treatment)	€ 306
	Post-Recurrence Follow Up Months 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, and 72	€ 92
TOTAL		€ 17.570

	Fine del Trattamento	€ 1.209
	Follow Up mese 3	€ 336
	Follow Up mese 6	€ 428
	Follow Up mese 9, 15, 18, 21, 27, 30, 33, 39, 42, 45	€ 247
	Follow Up mese 12, 24, 36, 48	€ 973
	Visita di uscita prematura dallo studio (Post-trattamento)	€ 306
	Follow Up Post-Ricorrenzamese 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, and 72	€ 92
TOTALE per paziente		€ 17.570

INVOICED ITEMS:	Unit Cost (including OH)	No. of Items
Urine pregnancy	€ 8	1
Pelvic examination	€ 52	3
Surgeon – head / Neck evaluation	€ 108	4
Anal examination	€ 20	3
Unscheduled Dermatological Evaluation	€ 92	1
Thoracic, abdominal and plevic combined (CT scan) with contrast. Interpretation and report included	€ 815	17
Primary Tumor Site (CT scan) with contrast. Interpretation and report included.	€ 495	17

ESAMI RIMBORSATI SU FATTURA:	Costo fatturato	numero massimo di prestazioni per paziente
Test di gravidanza sulle urine	€ 8	1
Esame pelvico	€ 52	3
Chirurgo - Valutazione testa/collo	€ 108	4
Esame anale	€ 20	3
Valutazione dermatologica non programmata	€ 92	1
TAC combinata di torace, addome e pelvi con contrasto. Inclusi interpretazione e referto	€ 815	17
TAC del sito del tumore principale con contrasto. Inclusi interpretazione e referto.	€ 495	17



Additional or Unscheduled Brain including brain stem (MRI); with contrast material. Including Interpretation and Report	€ 842	1	RM cervello incluso tronco encefalico; con mezzo di contrasto. Inclusi interpretazione e refertoAddizionale o non programmata	€ 842	1
Additional or Unscheduled Computerized axial tomography, head, skull or brain (Cat Scan) (CT Scan); with contrast . Including Interpretation and Report	€ 516	1	Tomografia assiale computerizzata, testa, cranio o cervello (TAC); con contrasto. Inclusi interpretazione e refertoAddizionale o non programmata	€ 516	1
Biopsy of skin, subcutaneous tissue, skin tumor. Includes pre and post op care	€ 74	1	Biopsia di pelle, tessuti sottocutanei, tumore della pelle. Include assistenza pre e post-operatoria.	€ 74	1
UnscheduledPK sample collection	€ 21	20 (total at site)	Raccolta campione PKnon programmato	€ 21	20 (n° totale per centro)
Colonoscopy with specimen collection with ancillary costs including biopsy handling, supplies, coordinator and physician fee, day facility	€ 651	3	Colonoscopia con prelievo di campioni con costi ausiliari, inclusi gestione della biopsia, forniture, compensi per coordinatore e medico, ricovero giornaliero	€ 651	3
Visit for Melanoma Recurrence	€ 978	1	Visita per Ricorrenza melanoma	€ 978	1
Unscheduled visit	€ 306	10 (total at site)	Visita non programmata	€ 306	10 (n° totale per centro)

Payment Details

Institution/Investigator shall submit to CRO all necessary tax and banking information before any payment is made hereunder.

Bank Name	MONTE DEI PASCHI DI SIENA Ag.9 Viale della Repubblica 90 BARI
Account Name:	ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II
Account Number:	000003668843
Swift Code:	BIC/swift code PASCITM1BA9
IBAN:	IT 74 E 01030 04010 000003668843
Reference to be used:	Dr.ssa T.Dimatteo e Dr.ssa I. Mannarini
VAT number:	00727270720



Dettagli per il pagamento

L'Istituto presenterà a CRO tutte le informazioni fiscali e bancarie necessarie prima che qualsiasi pagamento venga effettuato.

Nome della Banca	MONTE DEI PASCHI DI SIENA Ag.9 Viale della Repubblica 90 BARI
Intestazione del conto corrente	ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II
Numero del conto corrente	000003668843
Codice Swift:	BIC/swift code PASCITM1BA9
IBAN:	IT 74 E 01030 04010 000003668843
Riferimento da utilizzare:	Dr.ssa T.Dimatteo e Dr.ssa I. Mannarini
Numero Partita IVA :	00727270720