

**REGIONE SICILIA**  
**Azienda Ospedaliera**  
*di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione*  
**"GARIBALDI"**  
Catania

**DELIBERAZIONE N. 1359 del 13 DIC. 2021**

**Oggetto:** Autorizzazione alla conduzione della Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su trastuzumabderuxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumabemtansine (T-DM1), in soggetti con carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante (DESTINITY-Breast05). EudraCT: 2020-003982-20.  
Sperimentatore principale: Dott. Roberto Bordonaro (U.O.C. di Oncologia Medica P.O. Garibaldi Nesima).

Proposta N° 153 del 09 DIC. 2021

**STRUTTURA PROPONENTE**  
U.O.C. Affari Generali

L'istruttore

Il Responsabile del Procedimento  
*Dott. Alfio Marchese*

Il Direttore della U.O.C.  
*Dott.ssa Ersilia Faggi*

**Registrazione Contabile**

Budget Anno \_\_\_\_\_ Conto \_\_\_\_\_ Importo \_\_\_\_\_ Aut. \_\_\_\_\_

Budget Anno \_\_\_\_\_ Conto \_\_\_\_\_ Importo \_\_\_\_\_ Aut. \_\_\_\_\_

**NULLA OSTA**, in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Dirigente Responsabile  
Settore Economico Finanziario e Patrimoniale  
*(dott. Giovanni Luca Roccella)*

nei locali della sede legale dell'Azienda, Piazza S. Maria di Gesù n. 5, Catania,

**il Direttore Generale, dott. Fabrizio De Nicola,**

*nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 196 del 04.04.2019*

con l'assistenza del Segretario, dott. \_\_\_\_\_ ha adottato la seguente deliberazione

**Dott.ssa Maria Antonietta Li Calzi**

## Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali

Premesso che, con nota prot. n. 383/C.E del 21.05.2021 il Comitato Etico Catania2 ha trasmesso il verbale di parere favorevole alla conduzione dello studio "DESTINITY-Breast05": "*Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su trastuzumabderuxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumabemtansine (T-DMI), in soggetti con carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante*" - EudraCT: 2020-003982-20", Protocollo: DS8201-A-U305, espresso nella seduta del 16.12.2020, richiesto dal promotore Daiichi Sankyo Inc., con sede legale in 211 Mt. Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920, Stati Uniti, supportato dal CRO Synecos Health Italy Srl, con sede in vicolo Del Caldo n. 36 Saronno (VA);

Che, per la conduzione della sperimentazione clinica di cui sopra è stato individuato quale sperimentatore principale il Dott. Roberto Bordonaro, che svolgerà le relative attività di studio previste presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima;

Che, con nota del 01.12.2021, prot. gen. n. 21442, il Dott. Roberto Bordonaro ha trasmesso la richiesta di autorizzazione alla Sperimentazione clinica di che trattasi (protocollo: DS8201-A-U305);

Che, lo studio sarà condotto nel pieno rispetto dei diritti fondamentali e della dignità dell'uomo, pronunciati dal Trattato di Helsinki ed in ottemperanza al D.M. 15/07/1997 e s.m.i., emanato dal Ministero della sanità, "*Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*", alla Legge n. 145 del 28/03/2001, "*Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 04/04/1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani*" ed al D. Lgs. n. 211 del 24/06/2003 "*Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*", rispettando le norme di Buona pratica clinica, "*Good Clinical Practices (GCP)*";

Che, con nota email del 01.12.2021, il Promotore ha trasmesso due autodichiarazioni, con le quali lo stesso dichiara l'assenza di conflitto di interessi, e che lo stesso, non ha alcun divieto di contrarre con la Pubblica Amministrazione;

Che, con nota email del 16.11.2021, prot. gen. n. 20214, la Synecos Health Italy Srl, ha trasmesso la convenzione, relativa alla sperimentazione clinica di che trattasi, firmata digitalmente, con la quale è stato stabilito che non sarà a carico dell'Azienda nessun onere economico, comprese le forniture dei farmaci, che avverranno a totale carico e cura dello stesso promotore, tramite la Farmacia Ospedaliera del presidio ospedaliero interessato e, dove è stato inoltre stabilito, che:

- Saranno arruolati presso il centro n. 8 pazienti circa e che il numero complessivo dei pazienti coinvolti sarà di 1600 nel Mondo (art. 3);

- È stata dichiarata la copertura assicurativa per responsabilità civile per sperimentazioni cliniche, tramite polizza n. ITLSCQ37533, stipulata con la Compagnia Chubb European Group SE (art. 8 convenzione);

Ritenuto di prendere atto della nota del 21.05.2021, prot. n. 383/C.E , con la quale il Comitato Etico Catania2 ha trasmesso il verbale di parere favorevole, espresso nella seduta del 16.12.2020, relativo alla conduzione dello studio “DESTINITY-Breast05”: Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su trastuzumabderuxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumabemtansine (T-DM1), in soggetti con carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante”- EudraCT: 2020-003982-20”, Protocollo: DS8201-A-U305, espresso nella seduta del 16.12.2020, richiesto dal promotore Daiichi Sankyo Inc., con sede legale in 211 Mt. Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920, Stati Uniti, supportato dal CRO Syneos Health Italy Srl, con sede in vicolo Del Caldo n. 36 Saronno (VA);

Ritenuto, poter autorizzare l’esecuzione dello studio DESTINITY-Breast05, Protocollo: DS8201-A-U305, di cui sopra e pertanto di procedere alla sottoscrizione digitale della convenzione trasmessa con nota email del 09.11.2021, prot. gen. n. 20214 del 16.11.2021, sottoscritta digitalmente dal promotore;

Ritenuto, di provvedere, con separato atto, al pagamento dei compensi agli aventi diritto secondo quanto stabilito dal regolamento Aziendale sulla “*Disciplina delle sperimentazione cliniche e delle attività di ricerca conto terzi*”, adottato con delibera n. 402 del 13-04-2021, allorché le somme necessarie saranno introitate dall’Ente;

Ritenuto di dare mandato al Settore Economico Finanziario di emettere fattura di € 1.000,00 (euro mille virgola zero), oltre IVA se dovuta, relativa al contributo di cui dell’art. 7 del regolamento aziendale che regola la “*Disciplina delle sperimentazione cliniche e delle attività di ricerca conto terzi*”, adottato con delibera n. 402 del 13.04.2021 (ex art. 4 punto b della convenzione);

Ritenuto, infine, di trasmettere copia del presente atto, in uno alla convenzione firmata, alla Syneos Health Italy Srl, allo sperimentatore principale, Dott. Roberto Bordonaro, al Settore Economico Finanziario, all’U.O. di Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima, al Direttore Medico di Presidio del P.O. Garibaldi Nesima ed al Presidente del Comitato Etico Catania2;

Rilevata l’urgenza di provvedere, munire la presente della clausola immediata esecutività;

Attestata la legittimità formale e sostanziale dell’odierna proposta e la sua conformità alla normativa disciplinante la materia trattata, ivi compreso il rispetto della disciplina di cui alla L. 190/2012,

### **Propone**

Per le motivazioni descritte in narrativa, che qui si intendono integralmente riportate e trascritte:

Prendere atto della nota del 21.05.2021, prot. n. 383/C.E , con la quale il Comitato Etico Catania2 ha trasmesso il verbale di parere favorevole, espresso nella seduta del 16.12.2020, relativo alla conduzione dello studio “DESTINITY-Breast05”: Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su trastuzumabderuxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumabemtansine (T-DM1), in soggetti con

carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante"- EudraCT: 2020-003982-20", Protocollo: DS8201-A-U305, espresso nella seduta del 16.12.2020, richiesto dal promotore Daiichi Sankyo Inc., con sede legale in 211 Mt. Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920, Stati Uniti, supportato dal CRO Syneos Health Italy Srl, con sede in vicolo Del Caldo n. 36 Saronno (VA).

Autorizzare l'esecuzione dello studio DESTINITY-Breast05, Protocollo: DS8201-A-U305, di cui sopra e pertanto di procedere alla sottoscrizione digitale della convenzione trasmessa con nota email del 09.11.2021, prot. gen. n. 20214 del 16.11.2021 sottoscritta digitalmente dal promotore.

Provvedere, con separato atto, al pagamento dei compensi agli aventi diritto secondo quanto stabilito dal regolamento Aziendale sulla "Disciplina delle sperimentazione cliniche e delle attività di ricerca conto terzi", adottato con delibera n. 402 del 13-04-2021, allorché le somme necessarie saranno introitate dall'Ente.

Dare mandato al Settore Economico Finanziario di emettere fattura di € 1.000,00 (euro mille virgola zero), oltre IVA se dovuta, relativa al contributo di cui dell'art. 7 del regolamento aziendale che regola la "Disciplina delle sperimentazione cliniche e delle attività di ricerca conto terzi", adottato con delibera n. 402 del 13.04.2021 (ex art. 4 punto b della convenzione).

Trasmettere copia del presente atto, in uno alla convenzione firmata, alla Syneos Helath Italy Srl, allo sperimentatore principale, Dott. Roberto Bordonaro, al Settore Economico Finanziario, all'U.O. di Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima, al Direttore Medico di Presidio del P.O. Garibaldi Nesima ed al Presidente del Comitato Etico Catania2.

Munire la presente della clausola immediata esecutività.

**Allegati, parte integrante:**

Convenzione tra ARNAS e Daiichi Sankyo Inc.

**Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali Avvocato**

(Dott.ssa Ersilia Riggio)



**IL DIRETTORE GENERALE**

**Preso atto** della proposta di deliberazione, che qui si intende riportata e trascritta, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

**Preso Atto** della attestazione di legittimità e di conformità alla normativa disciplinante la materia espressa dal dirigente che propone la presente deliberazione;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario aziendale

**DELIBERA**

di approvare la superiore proposta per come formulata dal Direttore dell'U.O.C. Affari generali e, pertanto,

Prendere atto della nota del 21.05.2021, prot. n. 383/C.E , con la quale il Comitato Etico Catania2 ha trasmesso il verbale di parere favorevole, espresso nella seduta del 16.12.2020, relativo alla conduzione dello studio "DESTINITY-Breast05": Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su trastuzumabderuxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumabemtansine (T-DM1), in soggetti con carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante"- EudraCT: 2020-003982-20", Protocollo: DS8201-A-U305, espresso nella seduta del 16.12.2020, richiesto dal promotore Daiichi Sankyo Inc., con sede legale in 211 Mt. Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920, Stati Uniti, supportato dal CRO Syneos Health Italy Srl, con sede in vicolo Del Caldo n. 36 Saronno (VA).

Autorizzare l'esecuzione dello studio DESTINITY-Breast05, Protocollo: DS8201-A-U305, di cui sopra e pertanto di procedere alla sottoscrizione digitale della convenzione trasmessa con nota email del 09.11.2021, prot. gen. n. 20214 del 16.11.2021 sottoscritta digitalmente dal promotore.

Provvedere, con separato atto, al pagamento dei compensi agli aventi diritto secondo quanto stabilito dal regolamento Aziendale sulla "Disciplina delle sperimentazione cliniche e delle attività di ricerca conto terzi", adottato con delibera n. 402 del 13-04-2021, allorché le somme necessarie saranno introitate dall'Ente.

Dare mandato al Settore Economico Finanziario di emettere fattura di € 1.000,00 (euro mille virgola zero), oltre IVA se dovuta, relativa al contributo di cui dell'art. 7 del regolamento aziendale che regola la "Disciplina delle sperimentazione cliniche e delle attività di ricerca conto terzi", adottato con delibera n. 402 del 13.04.2021 (ex art. 4 punto b della convenzione).

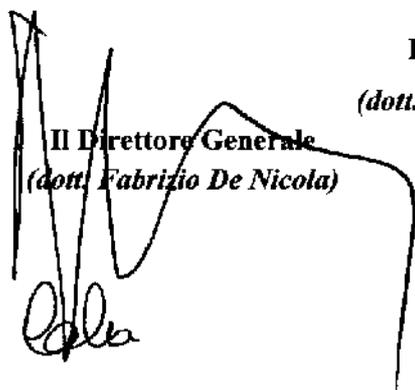
Trasmettere copia del presente atto, in uno alla convenzione firmata, alla Syneos Health Italy Srl, allo sperimentatore principale, Dott. Roberto Bordonaro, al Settore Economico Finanziario, all'U.O. di Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima, al Direttore Medico di Presidio del P.O. Garibaldi Nesima ed al Presidente del Comitato Etico Catania2.

Munire la presente della clausola immediata esecutività.

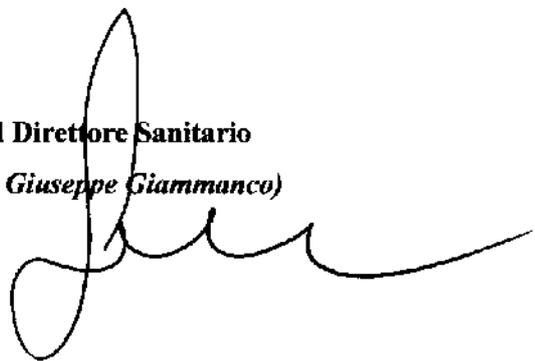
**Il Direttore Amministrativo**  
(dott. Giovanni Annino)



**Il Direttore Generale**  
(dott. Fabrizio De Nicola)

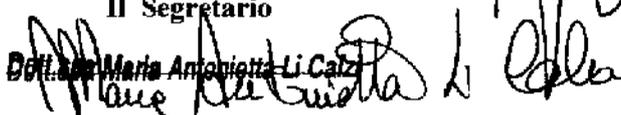


**Il Direttore Sanitario**  
(dott. Giuseppe Giammanco)



**Il Segretario**

Dott. ~~Maria Antonietta Li Calzi~~



Copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda il giorno

\_\_\_\_\_ e ritirata il giorno \_\_\_\_\_

L'addetto alla pubblicazione

Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo della Azienda dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_ - ai sensi dell'art. 65 L.R. n. 25/93, così come sostituito dall'art. 53 L.R. n. 30/93 - e contro la stessa non è stata prodotta opposizione.

Catania \_\_\_\_\_

Il Direttore Amministrativo

Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il \_\_\_\_\_ Prot. n. \_\_\_\_\_

Notificata al Collegio Sindacale il \_\_\_\_\_ Prot. n. \_\_\_\_\_

La presente deliberazione è esecutiva:

- immediatamente
- perché sono decorsi 10 giorni dalla data di pubblicazione
- a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:
  - a. nota di approvazione prot. n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_
  - b. per decorrenza del termine

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE

\_\_\_\_\_

<p><b>CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE GARIBALDI</b></p> <p><b>E</b></p> <p><b>DAIICHI SANKYO, INC. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITÀ PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</b></p>	<p><b>AGREEMENT BETWEEN THE AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE GARIBALDI</b></p> <p><b>AND</b></p> <p><b>DAIICHI SANKYO, INC. CONCERNING CONDITIONS AND PROCEDURES FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL</b></p>
<p><b>Protocollo Nr DS8201-A-U305</b></p> <p>PRESSO l'Unità Operativa di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima</p>	<p><b>Protocol Nr DS8201-A-U305</b></p> <p>AT Medical Oncology Operation Unit of P.O Garibaldi Nesima</p>
<p>Premesso</p>	<p>Whereas</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tramite accordo separato, il Promotore ha ingaggiato Syneos Health, LLC, con sede legale in 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina, 27560, Stati Uniti, comprese le sue affiliate e controllate, in particolare Syneos Health UK e Syneos Health Italy Srl (d'ora innanzi denominata "CRO"), in qualità di contraente indipendente, per agire per conto del Promotore ai fini del trasferimento di alcuni obblighi in relazione al presente Contratto, tra cui la negoziazione e la stipula del presente Contratto e l'amministrazione dei pagamenti degli importi del budget della Sperimentazione;</li> <li>- che con istanza in data 11 Novembre 2020, la CRO ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica "Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, condotto su trastuzumab deruxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1), in soggetti con carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante" Protocollo Nr DS8201-A-U305 Codice EudraCT 2020-003982-20 (di seguito la "Sperimentazione");</li> <li>- che il competente comitato etico COMITATO ETICO CATANIA 2 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 27 Aprile 2021. con verbale n. 78/2021);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- By separate agreement, Sponsor has engaged Syneos Health, LLC with principal offices located at 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina, 27560, U.S.A., including its affiliates and subsidiaries, in particular Syneos Health UK and Syneos Health Italy Srl (hereinafter referred to as "CRO"), acting as an independent contractor, to act on behalf of Sponsor for the purposes of transferring certain obligations in connection to this Agreement, said obligations including negotiation and execution of this Agreement and payment administration of Trial budget amounts;</li> <li>- in an application dated 11 November 2020 CRO has requested the relevant authorisation to carry out the Clinical Trial "A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy" Protocol Nr DS8201-A-U305 EudraCT code 2020-003982-20 (hereinafter referred to as the "Trial");</li> <li>- the competent Ethics Committee COMITATO ETICO CATANIA 2 issued its favourable opinion for the granting of authorisation, in accordance with Legislative Decree No. 211 of 24 June 2003 and with the other applicable regulations, in its meeting held on 21 April 2021 in Minutes No. 78/2021</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- the Trial may commence only if the Competent Authority has not stated any reasoned objections within the time period provided for by law;</li> </ul>

<p>– che la sperimentazione clinica sui pazienti potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.</p>	<p>– clinical trials on subjects in the context may only be carried out in full compliance with human dignity and fundamental human rights as dictated by the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments, by the standards of Good Clinical Practice (GCP) issued by the European Community (as adopted by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by said bodies), when implementing, furthermore, the provisions of the Agreement of the Council of Europe for the protection of human rights and human dignity in the application of biology and medicine, signed in Oviedo on 4 April 1997 and, finally, in accordance with the provisions of the Italian codes of medical deontology for healthcare professions and the Regulations in force on the subject.</p>
<b>TRA</b>	<b>BETWEEN</b>
<p><b>AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE GARIBALDI</b> (di seguito per brevità "Azienda") con sede in Piazza S. Maria di Gesù n. 5 Catania C.F./P.I. 04721270876, nella persona del direttore generale Dr.Fabrizio De Nicola nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 196 del 04.04.2019</p>	<p><b>AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE GARIBALDI</b> (hereinafter for reasons of brevity, referred to as the "<b>Hospital</b>") with its head office in Catania, Piazza S. Maria di Gesù n. 5 Tax Code/VAT No. 04721270876,, in the person of its Director-General Dr Fabrizio De Nicola appointed with President of the Region Sicily decree n 196 of 04.04.2019</p>
<b>E</b>	<b>AND</b>
<p><b>Daiichi Sankyo, Inc.</b> con sede legale in 211 Mt. Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920, Stati Uniti, C.F. e P.IVA n. 13-391-4479, (d'ora innanzi denominata "<b>Promotore</b>"). che ha delegato Syneos Health UK limited , rappresentata dal suo Procuratore Dott.ssa Manuela Muliello a sottoscrivere il presente Contratto</p>	<p><b>Daiichi Sankyo Inc.</b> headquartered in 211 Mt. Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920 United States with ID no. 13-391-4479 (hereinafter the "<b>Sponsor</b>"), that has authorized Syneos Health UK Limited represented by its Attorney Dr. Manuela Muliello to sign this Agreement</p>
<b>SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</b>	<b>THE FOLLOWING IS AGREED AND ENTERED INTO</b>
<b>Art. 1</b>	<b>Art. 1</b>
<i>Premesse</i>	<i>Preamble</i>
<p>Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.</p>	<p>The preamble and any attachments form an integral part of this agreement.</p>
<b>Art. 2</b>	<b>Art. 2</b>
<i>Referenti della sperimentazione</i>	<i>Reference Persons for the Trial</i>
<p>L'Azienda nomina quale responsabile della sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il dott. Roberto Bordonaro., in servizio presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima in qualità di sperimentatore principale. Il referente tecnico</p>	<p>The Hospital appoints as the Principal Investigator referred to in the preamble, following his/her formal acceptance, Prof/Dr Roberto Bordonaro working at the Medical Oncology Operation Unit of P.O Garibaldi Nesima as Principal Investigator. The scientific and technical reference person for the Trial on behalf of the</p>

<p>scientifico della sperimentazione per conto del promotore sarà il Dr. Elton Mathias, Director, Clinical Development - Oncology , USA, email: emathias@dsi.com il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.</p>	<p>Sponsor will be Dr. Elton Mathias, Director, Clinical Development - Oncology , USA, email: emathias@dsi.com who may appoint a Project Manager and have contacts with healthcare professionals in charge of planning and conducting the Trial in compliance with the regulations referred to in the preamble.</p>
<p>L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica, da parte del personale del promotore o di società terza incaricata dal promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.</p>	<p>The Hospital agrees to the monitoring visits which will be carried out at the Medical Oncology Operation Unit. by the staff of the Sponsor or of a third-party company appointed by the Sponsor, in order to check the proper progress of the Trial.</p>
<p>L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica., da parte del personale del promotore o di società terza incaricata dal promotore, al fine di verificare il corretto andamento della sperimentazione.</p>	<p>The Hospital also agrees to the auditing visits, which will be carried out by the staff of the Sponsor or of a third-party company appointed by the Sponsor, in order to check the proper progress of the Trial.</p>
<p>Art. 3</p>	<p>Art. 3</p>
<p><i>Inizio sperimentazione e numero pazienti</i></p>	<p><i>Trial Commencement and Number of Subjects</i></p>
<p>La sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p>	<p>The Trial will begin after obtaining the necessary authorisations, as required by the legal provisions in force and internal regulations.</p>
<p>Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 8 pazienti entro Agosto 2024 (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n 1600 pazienti.</p>	<p>At the Hospital's research site, approximately 8. subjects will be enrolled by Agosto 2024 (estimated date). The total maximum number, between all participating sites worldwide, will be 1600 subjects.</p>
<p>Essendo una sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo sperimentatore ed il promotore. Lo sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al comitato etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.</p>	<p>This being a multi-site Trial with competitive enrolment, the number of subjects per site may vary, upwards or downwards, according to each site's enrolment capacity. The Parties are aware of the fact that any increase in the number of subjects to be enrolled at the Hospital trial site must be agreed in writing beforehand between the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying the Ethics Committee of the increase in the number of subjects. It is understood that an increase in the number of cases carried out in accordance with the above conditions does not require any deed supplementary to this Agreement; the financial terms per subject agreed herein will apply to all additional subjects.</p>
<p>Il promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo</p>	<p>The Sponsor will promptly inform the Investigator in writing of the closing date for enrolments, or when the total number of subjects required internationally has been reached or because the time period provided for enrolment has expired, and the Investigator will then be obliged to</p>

<p>sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.</p>	<p>conduct the Trial only on those subjects who were already enrolled on the date when this information was communicated.</p>
<p>Il promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.</p>	<p>The Sponsor will not be responsible or make any payment for subjects enrolled by the Investigator, on his/her own initiative, beyond the maximum number agreed or after the date following any notice of the discontinuation of enrolment.</p>
<p>Art. 4</p>	<p>Art. 4</p>
<p><i>Obbligazioni delle parti</i></p>	<p><i>Obligations of the Parties</i></p>
<p>4.1 Il promotore si impegna:</p>	<p>4.1 The Sponsor undertakes:</p>
<p>a) A fornire a propria cura e spese, all'azienda, tramite la farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. n. 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) e Trastuzumab emtansine (TDMI), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione.</p>	<p>a) To supply the Hospital, on its own responsibility and at its own expense, through the Pharmacy (pursuant to Article 20, Paragraph 2, Legislative Decree No. 211/03 and subsequent amendments) with the investigational products (IMP and PeIMP as specified in the protocol and in accordance with the definition of the Ministerial Decree of 21 December 2007, namely, Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) and Trastuzumab emtansine (TDMI) in the quantities and according to the arrangements necessary for the conduct of the Trial, packed and labelled as described in the Protocol and the applicable regulations. The medicinal products must be accompanied by a standard shipping document giving a description of the products, quantities, preparation batch, expiry date, the trial protocol reference, the department for which they are intended and the name of the Principal Investigator.</p>
<p>La farmacia dell'azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato."</p>	<p>The Hospital Pharmacy will ensure that the trial product is stored appropriately by taking all the necessary measures, until it is distributed to the Principal Investigator who, from the moment of accepting it, is the consignee. The consignee will keep an appropriate, constantly updated, loading/unloading register.</p>
<p>L'azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal promotore solo ed esclusivamente ai fini della sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della sperimentazione stessa, con spesa a carico del promotore.</p>	<p>The Hospital will use the trial products supplied by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the Trial, undertaking also to return the residual amounts to the Sponsor at the end of the Trial, at the Sponsor's expense..</p>
<p>Il promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della sperimentazione. Per l'esecuzione della sperimentazione il promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla sperimentazione o</p>	<p>The Sponsor will also ensure the removal of any unused, partially used or expired medicinal products during the implementation of the Trial. To conduct the Trial, the Sponsor furthermore undertakes to provide, free of charge, the Case Report Forms (if in hard-copy form) and any other materials, which may be specified in the Trial or may, in any case, be necessary for its implementation.</p>

comunque necessario allo svolgimento della stessa.	
b) A corrispondere all'azienda quanto segue:	b) To pay the Hospital the following:
- Oneri fissi per la sottomissione dello studio: secondo quanto stabilito con D.A. n. 30 del 17 gennaio 2014 – GURS n. 5 del 31 gennaio 2014.	- Fixed charges for the submission of the study: in accordance with the provisions of Administrative Decree No. 30 of 17 January 2014 - GURS [Official Gazette of the Sicily Region] No. 5 of 31 January 2014.
- Quota fissa forfettaria pari ad € 1.000,00 + IVA per spese generali aziendali ed attività amministrative	- A flat fee of € 1,000.00 + VAT for general hospital expenses and administrative activities
• A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal promotore, gli importi indicati in allegato A, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € € 20.481,85 per paziente T-DXd e € 19.695,01 + IVA ( <i>se applicabile</i> ) per paziente T-DM1 + IVA se dovuta. Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.	• To cover the costs arising out of and/or generated by the Trial, for every eligible and assessable subject enrolled and treated according to the Protocol and for whom the relevant CRF (Case Report Form), completed and considered valid by the Sponsor, has been returned, the amounts indicated under attachment A, will be paid to the Institution, based on the activities carried out (amounts in Euros, excluding VAT). The maximum fee per completed and assessable subject will be € 20.481,85 per T-DXD patient and € 19.695, per T-DM1 patient. These amounts include any costs for examinations and/or procedures explicitly specified in the Protocol.
• Il promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).	• The Sponsor will, in any case, reimburse the Hospital for all the additional costs resulting from medical/diagnostic activities not provided for in the Protocol or subsequent amendments thereto, and not already covered by the payments listed above, when such activities become necessary as a result of a change to the subject's medical condition caused by the Trial itself. A refund will only be made provided that such activities and their related costs, as given in the Hospital's table of rates, justified and documented in writing, are communicated in due time to the Sponsor (without prejudice to the anonymity of the patient).
Non vi sarà compenso, ad eccezione del contributo spese, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.	No payment will be made, with the exception of the contribution for expenses, in the event of a breach to the inclusion criteria, and in any event, in the case of incorrect and incomplete compliance with the protocol.
Gli importi di cui al presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dallo Sperimentatore Principale all'Azienda che provvederà all'inoltro agli uffici aventi competenza alla fase della liquidazione.	The amounts set out in this article will be paid to the Hospital following submission of a standard invoice issued by it, based on a statement submitted by the Principal Investigator to the Hospital, that will then forward it to the office that is competent for the payment.
Il promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'azienda entro 60 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:	The Sponsor will settle the invoice issued by the Hospital within 60 days by bank transfer using the following details:

<p>Nome del beneficiario:: ARNAS GARIBALDI CATANIA  Indirizzo del beneficiario: : Piazza S. M. Di Gesù n. 5 Catania  P.I. del beneficiario 04721270876  Coordinate bancarie del Beneficiario:ARNAS GARIBALDI CATANIA  Nome della banca: Banca Nazionale del Lavoro</p> <p>Numero del conto bancario218900  IBAN: IT60C 01005 16900 000000218900  Codice SWIFT: BNL IITRRCTX</p>	<p>Payee Name:: ARNAS GARIBALDI CATANIA  Payee Address: Piazza S. M. Di Gesù n. 5 Catania  Payee Tax Identification Number 04721270876</p> <p><u>Payee Bank Account Details: ARNAS GARIBALDI CATANIA</u>  Bank Name Nazionale del Lavoro  Bank Account Number: 218900  IBAN Number IT60C 01005 16900 000000218900  Swift code: BNL IITRRCTX</p>
<p>La CRO agisce in qualità di agente pagatore "Agente Pagatore" per i servizi resi in questo contratto – Tutte le relative fatture dovranno essere intestate a:  Daiichi Sankyo Inc.  c/o Syneos Health UK Limited  Attn. Investigator Payment Department  Farnborough Business Park,  1 Pinehurst Road,  Farnborough,  Hampshire,  GU14 7BF, UK  Re: Project Code 7009165</p> <p>Tutte le fatture e le domande relative ai pagamenti, contenenti riferimenti del Codice di Progetto di cui sopra dovranno essere inviate a:  <u>SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com</u></p> <p>Ciascuna fattura dovrà contenere: (1) il nome dello Sponsor, (2) il numero di Protocollo, (3) il codice di progetto, (4) il nome dello Sperimentatore principale, (5) il numero del centro 3117; (6) un rendiconto dei rimborsi da effettuare in ottemperanza all'Allegato A, e (7) se l'Ente ha una partita IVA, il numero di Partita IVA o se non si l'IVA, la dicitura "Operazioni non soggette ad IVA ai sensi dell' art. 7 ter del DPR 633/72"</p>	<p>CRO shall act as payment agent "Payment Agent" for services performed in this Agreement. All invoices must be issued to the following as instructed:  Daiichi Sankyo, Inc.  C/o: Syneos Health UK Limited  Attn. Investigator Payment Department  Farnborough Business Park  1 Pinehurst Road  Farnborough  Hampshire  GU14 7BF, UK  Re: Project Code 7009165</p> <p>All invoices and payment related queries must be sent to:  <u>SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com</u>  including the Project Code referenced above.</p> <p>Each invoice must contain: (1) Sponsor's name, (2) Protocol number, (3) Project Code, (4) Principal Investigator's name, (5) Site number 3117, (6) summary of the reimbursement to be made in compliance with the Annex A, and (7) if the Entity is VAT registered, the VAT registration number or if VAT is not applicable, the note " VAT exempt pursuant to art 7 DPR 633/72 ".</p>
<p>In caso di modifiche alle coordinate bancarie del Beneficiario, quest'ultimo è tenuto a informare per iscritto la CRO, ma non saranno necessari emendamenti al presente Contratto.</p> <p>Il Beneficiario non riceverà pagamenti per rimborsi per i quali il Beneficiario non sia stato in grado di produrre copie di fatture reali o altra documentazione in grado di dimostrare chiaramente che le spese erano reali, ragionevoli e verificabili, per l'importo presentato nella richiesta di indennizzo.</p>	<p>In case of changes in the Payee's bank account details, Payee is obliged to inform CRO in writing, but no amendment to this Agreement shall be required.</p> <p>Payee will not receive any payments for pass through expenses whereby Payee has failed to produce actual copy invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation.</p>

<p>c) Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata della Sperimentazione presso il centro sperimentale, il promotore concede in comodato d'uso gratuito all'azienda, che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c. cui le parti si rimettono, la seguente apparecchiatura, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominata "Apparecchiatura"):</p> <p>n. 1 tablet, modello: Tab A, marca: Samsung. Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura, si dichiara che il valore della stessa è pari ad euro € 245,00.</p>	<p>c) In addition to the above provisions, for the entire duration of the Trial at the Trial Site, the Sponsor will grant as a free loan for use to the Hospital, which receives and accepts it as such, pursuant to and in accordance with Articles 1803 et seq. of the Civil Code to which the parties refer, the following equipment, in perfect condition for use and operation and compliant with the applicable safety laws in force (hereinafter referred to as the "Equipment"):</p> <p>(No.) 1 Tablet model: Tab A, brand: Samsung: For the sole purposes of calculating possible deterioration of the Equipment, it is declared that the value thereof amounts to 245,00. Euros.</p>
<p>L'introduzione dell'Apparecchiatura sarà subordinata all'esecutività di specifico atto deliberativo che sarà emesso contestualmente alla delibera relativa alla sperimentazione o incluso nella stessa.</p>	<p>The implementation of the Equipment will be subject to the enforceability of a specific deed of decision, which will be issued together with the decision regarding the Trial or included in it.</p>
<p>L'azienda, e per essa il centro sperimentale, si impegna a custodire l'apparecchiatura con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello sperimentatore e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente ed esclusivamente per le necessità della sperimentazione, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione d'uso dell'apparecchiatura stessa.</p>	<p>The Hospital, and on its behalf, the Trial Site, undertakes to keep the Equipment with all due diligence and to use it, under the Investigator's supervision and through its own technically qualified staff, expressly and exclusively for the requirements of the Trial, in an appropriate manner and in compliance with the normal intended use of the Equipment.</p>
<p>Il promotore provvederà, senza oneri a carico dell'azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dell'apparecchiatura. Il promotore dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dell'apparecchiatura non vincola l'azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.</p>	<p>The Sponsor, with no costs to be borne by the Hospital, will provide for the transportation, installation and removal of the Equipment and will supply the Hospital, free of charge, with the consumables necessary to operate the Equipment. The Sponsor declares on its own responsibility that the implementation of the Equipment does not oblige the Hospital to exclusively purchase consumables.</p>
<p>Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dell'apparecchiatura, il promotore svolgerà, a sua cura e spese, in collaborazione con lo sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dell'Apparecchiatura, quali, controllo di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dell'apparecchiatura, tempestivamente comunicati dallo sperimentatore, il promotore procederà, direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga apparecchiatura.</p>	<p>In accordance with the provisions of the technical manual of the Equipment, the Sponsor will carry out, under its responsibility and at its expense, in cooperation with the Investigator, all the technical procedures necessary for the proper functioning of the Equipment, such as quality control, calibration and regular safety checks. In the event of a malfunction or breakdown of the Equipment, reported by the Investigator in a timely manner, the Sponsor will, whether directly or via specialist staff, carry out corrective maintenance or repairs, or replace it with similar Equipment.</p>

<p>L'azienda non può cedere l'apparecchiatura a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'azienda s'impegna inoltre a mantenere libera da ogni vincolo o gravame l'apparecchiatura concessa in comodato.</p>	<p>The Hospital may not transfer the Equipment to third parties, whether free of charge or for valuable consideration, even temporarily. The Hospital will also keep the Equipment provided as a loan for use free from any encumbrance or burden.</p>
<p>Il promotore si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'apparecchiatura, qualora la stessa sia utilizzata dall'azienda, e per essa dal centro sperimentale, in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.</p>	<p>The Sponsor reserves the right to remove the Equipment prematurely, if it is used in an inappropriate manner and/or with inappropriate consumables by the Hospital, and by the Trial Site on behalf of it.</p>
<p>L'azienda, costituita custode dell'apparecchiatura, si assume sin d'ora la responsabilità per ogni eventuale danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso dell'apparecchiatura o conseguente a dolo o colpa grave, impegnandosi pertanto a tenere il promotore sollevato e indenne al riguardo. Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa del promotore. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati esclusivamente i danni diretti, debitamente documentati.</p>	<p>The Hospital, as the custodian of the Equipment, accepts liability from this point forward for any damage that may occur to people or to things belonging to it or to third parties, arising out of an inappropriate or erroneous use of the Equipment, or subsequent to wilful misconduct or gross negligence, undertaking therefore to hold the Sponsor free and harmless in this regard. Any injuries resulting from a manufacturing defect are covered by the manufacturer's warranty and/or the Sponsor's insurance policy. Moreover, it remains understood that only direct, duly documented injuries will be compensated for.</p>
<p>In caso di furto o perdita dell'apparecchiatura, lo Sperimentatore Principale provvederà, entro 2 giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto al promotore nello stesso termine e all'Azienda. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, lo Sperimentatore dovrà darne comunicazione al promotore ed all'Azienda entro 5 giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.</p>	<p>In the event of theft or loss of the Equipment, the Principal Investigator, within two working days of the event, will submit a formal report to the relevant public authority, reporting the event to the Sponsor and the Hospital at the same time. In all other cases of damage or destruction, the Principal Investigator must notify the Sponsor and the Hospital within 5 working days of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorised use must be reported immediately.</p>
<p>In caso di danneggiamento irreparabile o furto dell'apparecchiatura, il promotore provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'azienda (o del centro sperimentale), nel qual caso l'azienda o il centro sperimentale si assume la totale responsabilità.</p>	<p>In the event of irreparable damage or theft of the Equipment, the Sponsor will arrange for its replacement, with no additional costs to the Hospital, except if the event is due to wilful misconduct or gross negligence on the part of the Hospital (or the Trial Site), in which case the Hospital or the Trial site is entirely liable.</p>
<p>Al termine della sperimentazione, o in via anticipata nel caso ne ricorrerono i presupposti, il promotore richiederà la restituzione dell'apparecchiatura previa comunicazione allo sperimentatore con preavviso di 15 giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 giorni dalla data della visita di chiusura del centro sperimentale. Lo Sperimentatore si obbliga a restituire l'apparecchiatura nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo</p>	<p>At the end of the Trial, or in the event of an early termination where applicable, the Sponsor will request the return of the Equipment giving 15 days' notice to the Investigator, by registered letter with acknowledgement of receipt, or, in any case, within 15 days from the date of the closure visit of the Trial Site. The Investigator undertakes to return the Equipment in the same condition in which it was found at the time it was delivered, except for normal deterioration due to use or deterioration due to fortuitous circumstances or</p>

deperimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore, spesa non imputabile all'azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.	<i>force majeure</i> , in which case the Hospital is not responsible for the expense, provided that it was reported as indicated above.
4.2 L'azienda e lo sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del comitato etico. Lo sperimentatore, inoltre, terrà informato il promotore e il comitato etico sull'andamento della sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in sperimentazione.	4.2 The Hospital and the Investigator undertake to comply with all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee's opinion. Furthermore, the Investigator will keep the Sponsor and the Ethics Committee informed on the progress of the Trial and will be obliged to notify them of any occurrence, in the course of the Trial, of adverse events or serious side effects, which are directly or indirectly related to the administration of the trial drug.
La documentazione inerente alla sperimentazione che rimarrà in possesso dell'azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dal promotore). Il promotore ha l'obbligo di comunicare all'azienda il termine dell'obbligo della conservazione.	The Trial documentation in the Hospital's possession must be retained for the period required by the laws in force (or for a longer period of time if expressly requested by the Sponsor). The Sponsor must notify the Hospital when the retention obligation has ended.
Art. 5	Art. 5
<i>Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</i>	<i>Responsibilities with regard to Processing Personal Data of Subjects</i>
Ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della deliberazione del garante (del. n. 52 del 24 luglio 2008) l'azienda e il promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della sperimentazione oggetto della presente convenzione.	Pursuant to and in accordance with Legislative Decree 196/2003 ("Code for the Protection of Personal Data" and Decision No. 52 of 24/07/2008 of the Personal Data Protection Authority) the Hospital and the Sponsor are, each in its own area of competence, Independent Data Controllers of data processing operations connected with the conduct of the trial, which is the subject of this agreement.
Designato al trattamento dei dati dei quali l'azienda è titolare è il responsabile della sperimentazione o sperimentatore di cui al precedente art. 2 allo scopo specificatamente individuato dall'Azienda con apposito atto di nomina, giusto Regolamento adottato dall'Azienda..	The Hospital is the Controller of the data and the designee for data Processing is the Principal Investigator or Investigator, as set out in the previous Art. 2 for the purposes specifically set by the Hospital With appropriate appointment in compliance with the Hospital Regulation.
Il responsabile della sperimentazione, prima di iniziare la sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.Lgs. n. 196/03. L'azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.	The Principal Investigator, before starting the trial, must obtain the prescribed informed consent document from the subject, which must also be given pursuant to and for the purposes of Legislative Decree No. 196/03. The Hospital will be responsible for storing said document.

Art. 6	Art. 6
<i>Dati personali delle parti</i>	<i>Personal Data of the Parties</i>
Le parti prendono atto che il decreto legge n. 201 del 6 dicembre 2011 convertito con modificazioni, dalla legge 22 dicembre 2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del codice.	The Parties acknowledge that Decree Law No. 201 of 06 December 2011, converted with amendments by Law No. 214 of 22 December 2011, in Article 40, reformulates the definitions of "personal data" and "interested party" contained in the Privacy Code (4), establishing that the data of "companies, entities and associations" are not considered personal data and that said parties will not be considered "interested parties" with regard to the application of the Code.
Art. 7	Art. 7
<i>Segretezza, politica di pubblicazione dei dati, proprietà dei dati e dei risultati</i>	<i>Confidentiality, data publication policy, ownership of the data and results</i>
Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l'azienda, anche ai sensi degli artt 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con D.M. 15 luglio 1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione della Sperimentazione e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla sperimentazione.	Without prejudice to the provisions of this Art. 7, the Hospital, also pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of GCP, as implemented by the Ministerial Decree of 15 July 1997, undertakes to maintain all data, new facts and information provided by Sponsor for the conduct of the Trial in strict confidentiality and not to divulge such confidential information to any other party without the Sponsor's prior written consent, and also not to use this information for any purpose other than that of the trial.
L'azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni. Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:	The Hospital also undertakes to extend the obligation of confidentiality to the Investigators and to all other persons who, for any reason, may become aware of such data, new facts and information. Without prejudice to the above, the information may be disclosed:
- ai componenti del comitato etico;	- to the members of the Ethics Committee;
- alle autorità regolatorie;	- to the Regulatory Authorities;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché l'azienda ne dia tempestivamente comunicazione al promotore.	- if the information must be made public pursuant to a binding legal provision or by order of a public authority, provided that the Hospital informs the Sponsor thereof in a timely way;
- qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte del promotore.	- if the information is put into the public domain by the Sponsor.
Poiché il fine ultimo della sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonché sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.	Since the ultimate purpose of the trial is to improve the understanding of the disease, the active ingredient of the investigational medicinal product and the risk-benefit ratio for the subject, the Parties hereby agree on the need to guarantee the widest possible dissemination and disclosure of the results in a coherent and responsible manner.
Il promotore, anche ai sensi della circolare del Ministero della salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno	The Sponsor, also pursuant to Circular No. 6 of the Ministry of Health of 02 September 2002, undertakes to publish the trial results promptly as soon as they are available from all the sites, which have participated in it, and, in any event, no later than 12 months after the trial

partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni.	has ended, also using the relevant section of the Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni [National Monitoring Centre for Clinical Trials] website.
Allo sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del 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 del promotore, diversi da quelli contenuti nel protocollo accettato e sottoscritto dallo sperimentatore.	The right to disseminate and publish the results and, subject to the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data and patent protection must be guaranteed to the Investigator, pursuant to Article 5, Paragraph 3 c), of the Decree of 12 May 2006, there can be no constraints on dissemination or publication by the Sponsor other than those contained in the Protocol, as accepted and signed by the Investigator.
Poiché la sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo centro sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti.	Since the Trial is being carried out at numerous sites internationally, in accordance with scientific standards the publication of the results obtained at individual trial sites may not take place before the first multi-site publication, so that all of the data from all of the participating sites may be received, processed and analysed.
Se tale pubblicazione non avviene entro dodici mesi dalla chiusura completa della sperimentazione, lo sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'azienda, previo consenso del promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.	If this publication does not take place within twelve months of the complete closure of the Trial, the Investigator may present or publish the results obtained at the Hospital, subject to the prior consent of the Sponsor; this consent may not be refused without reasonable grounds.
A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo sperimentatore dovrà fornire al promotore, entro 60 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).	For this purpose, before any publication or disclosure of the results, the Investigator must provide the Sponsor, within 60 days from the submission of the publication and/or presentation, with a draft of the publication and/or presentation (whether for a presentation at a congress or for written articles).
Il promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per 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.	The Sponsor will have a period of 45 days from receipt of the final proposed manuscript to review it and will be entitled, during this period of time, to demand a postponement of publication or disclosure if elements should be found during the review of the final draft that would support a patent protection initiative.
La titolarità dei diritti sui risultati della sperimentazione spetta in via esclusiva al promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4.	The ownership of the rights over the results of the Trial lies exclusively with the Sponsor, which, with the payment described in Art. 4, acquires all rights related to property and financial exploitation.
<b>Art. 8</b>	<b>Art. 8</b>
<i>Copertura assicurativa</i>	<i>Insurance Cover</i>
Si dà atto che il promotore, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte	It is acknowledged that, in accordance with current legislation, the Sponsor has taken out a suitable civil liability insurance policy to cover death and all

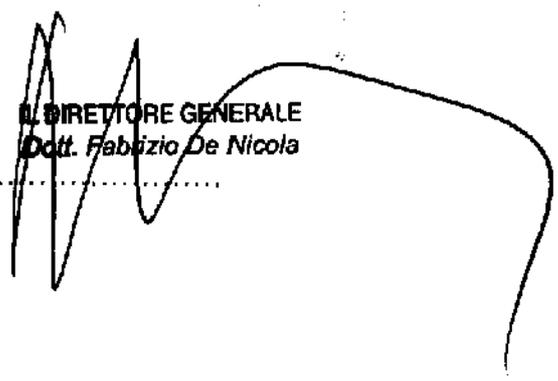
le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla sperimentazione.	temporary and/or permanent impairments to the health of trial subjects or any other indemnifiable personal injury that can be attributed to the civil liability of any of the parties involved in the Trial.
Il promotore ha stipulato con la compagnia assicurativa Chubb European Group SE una polizza di assicurazione responsabilità civile sperimentazioni cliniche in Italia n. ITLSCQ37533	The Sponsor has taken out, with the Insurance Company "Chubb European Group SE", the Civil Liability Insurance for Clinical Trials in Italy, Policy No. ITLSCQ37533
Art. 9	Art. 9
<i>Decorrenza del contratto</i>	<i>Effective Date of the Contract</i>
Le parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del centro sperimentale presso l'Azienda.	The Parties agree that this deed will take effect on the date of the final signature thereto, and will remain in force until the trial site is closed at the Hospital.
Art. 10	Art. 10
<i>Recesso - Interruzione anticipata</i>	<i>Withdrawal- Early Termination</i>
Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla Convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite PEC ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte. Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo sperimentatore e/o l'azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.	Each of the parties to this agreement reserves the right to withdraw from said agreement at any time, giving written notice of 30 days. Such notice will be sent by registered email with acknowledgement of receipt and will be valid from the time of receipt by the other party. Each party to this agreement reserves the right to discontinue the Trial immediately in the case of serious and documented non-compliance by the other party and, at any time, where there is a valid and documentable reason to believe that proceeding with the Trial may represent an unacceptable risk for the subject involved. In this case, the Investigator and/or the Hospital will bring all non-concluded activities to an end, working to ensure the utmost protection for the subject.
Al verificarsi dell'interruzione anticipata della sperimentazione, il promotore corrisponderà all'azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.	On the early discontinuation of the Trial, the Sponsor will reimburse the Hospital for any expenses incurred and will pay the amounts effectively due and payable up to that time.
Art. 11	Art. 11
<i>Registrazione e bolli</i>	<i>Registration and Duty Stamps</i>
Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Imposta di Bollo assolta in modo virtuale da Syncos Health Italy srl - Autorizzazione Agenzia delle Entrate - Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno - n. 112/BV del 10.04.2020	This deed is only subject to registration in the event of use. Duty stamp paid virtually by Syneos Health Italy srl - Authorisation of "Agenzia delle Entrate - Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno" no. 112/BV of 10.04.2020
Art. 12	Art. 12
<i>Foro competente e normativa applicabile</i>	<i>Competent Court and Applicable Law</i>
La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi	The legislation applicable to this agreement is that of the Italian State. For any dispute concerning the application

controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Catania con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.	and interpretation of this agreement, the Court of Catania is exclusively competent, with the express exclusion of any other general or optional Court.
Art. 13	Art. 13
<i>Modifiche ed integrazioni</i>	<i>Amendments and Additions</i>
Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le Parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.	Any amendments to this agreement may be made, subject to prior agreement by the Parties, only through the drafting of these written specific amendments. All parties mutually agree that the agreement was negotiated in its entirety and that therefore, the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Civil Code do not apply.
Art. 14	Art. 14
<i>Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi ed obblighi delle parti</i>	<i>Anti-Corruption, Compliance with the Laws and Obligations of the Parties</i>
Il promotore e l'azienda concordano che le previsioni di cui al presente contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal promotore.	The Sponsor and the Hospital agree that the terms of this Agreement do not constitute nor may they constitute an incentive or payment for any intention - past, present, or future - to prescribe, manage, advise, purchase, pay, reimburse, authorise, approve or provide any product or service sold or made available by the Sponsor.
L'azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'azienda.	The Hospital recognises that any support and/or payment by the Sponsor is and will remain independent of any decision made by the Hospital related to the selection of the medicinal products made by the physicians and/or pharmacists who work for and at the Hospital.
Le parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il promotore.	The Parties agree that they will not pay or promise to pay and/or authorise payment, whether directly or indirectly, in any amount, nor will they provide or promise to provide, or authorise the donation of valuables, to any public official, physician, or person associated with a healthcare organisation, in order to obtain or maintain a business or in order to ensure any improper advantage for the Sponsor.
L'azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anticorruzione.	The Hospital declares and warrants that it will comply with applicable Italian anti-corruption laws.
Letto, approvato e sottoscritto	Read, approved and signed

Per L' ospedale / for The Hospital  
Il Direttore Generale/ The Director-General  
Dr. Fabrizio De Nicola

IL DIRETTORE GENERALE  
Dott. Fabrizio De Nicola

Data/Date ..... Firma/Signature .....

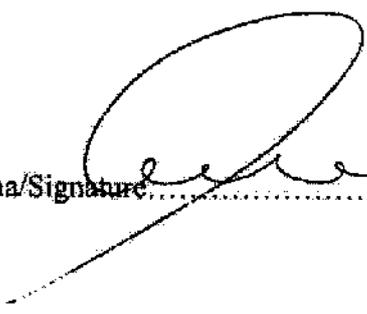


Per il Promotore /For the Sponsor  
(Syneos Health UK Limited per conto del Promotore / By Syneos Health UK Limited on behalf of the  
Sponsor)  
Il Procuratore/ The Attorney  
Dr.ssa/Dr. Manuela Muliello

Data/Date ..... Firma/Signature .....

Per presa visione e conferma  
Sperimentatore principale /  
For acknowledgement and confirmation  
Principal Investigator  
Dr Roberto Bordonaro

Data/Date 09/01/2021 ..... Firma/Signature .....



ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA	ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT
<b>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</b>	<b>A1. Reference information for the Trial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Titolo Protocollo / Title of Protocol: “Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, condotto su trastuzumab deruxtecan (T-DXd) rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1), in soggetti con carcinoma mammario primario HER2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante” / “A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in subjects with high-risk her2-positive primary breast cancer who have residual invasive disease in breast or axillary lymph nodes following neoadjuvant therapy (T-DXd vs. T-DM1 in high-risk HER2-positive patients with residual invasive breast cancer following neoadjuvant therapy)”</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Numero Eudract (<i>se applicabile</i>) / Eudract number (<i>if applicable</i>): 2020-003982-20</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase dello studio (<i>se applicabile</i>) / Study phase (<i>if applicable</i>): STUDIO DI FASE 3/ Phase 3</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Codice Protocollo / Protocol code: DS8201-A-U305</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Versione e data / version and date: 1.0, 12 ago2020 / 1.0, 12 Aug2020</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Promotore / Sponsor   <div style="text-align: center;"> <p><i>Daiichi Sankyo, Inc</i>  <i>211 Mt. Airy Road</i>  <i>Basking Ridge, NJ 07920 United States</i>  <i>Contract Management Legal Operation</i>  <i>Telephone +1 908-992-6400</i></p> </div> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Institution:</li> </ul>
<p>ARNAS Garaibaldi Catania  Piazza S. Maria di Gesù n. 5 Catania  95127 Catania  Attention: Dr. Alfio Marchese  Telephone: +39 095 759 3926  - Email: amarchese@arnasgaribaldi.it</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sperimentatore Principale (<i>Indicare nominativo, struttura di appartenenza, indirizzo e contatti telefonico e e-mail</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principal Investigator:</li> </ul>
<p>Dott. Roberto Bordonaro  Via Palermo 639 Catania (Ospedale Garibaldi Nesima)  95123 Catania  Telephone: +39 095 759 5936  Email: rbordonaro63@gmail.com</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Numero di pazienti previsti a livello internazionale 1600, nazionale 158 e nel centro 8; l’arruolamento è di tipo competitivo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of patients expected at international level 1600, national level 158 and Trial Centre level 8; the enrolment is competitive.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durata dello studio: 81 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Duration of study: 81 months</li> </ul>
<b>A 2. Copertura assicurativa:</b>	<b>A 2. Insurance cover:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- n. polizza / policy number: ITLSCQ37533</li> <li>- decorrenza / start date: 01/10/2020</li> <li>- scadenza /expiry date: 31/07/2027</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- massimali per protocollo / cover limits for each protocol: 7.500.000,00</li> <li>- massimali per per persona / cover limits for each patient: 1.000.000,00</li> <li>- copertura postuma / tail coverage: presente /present</li> <li>- eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato /any excess that cannot be claimed against third injured party: non presente/not present</li> <li>- esclusioni /exclusions: presenti /present</li> </ul>	
<p><b>A 3. Liquidazione e fatture</b></p>	<p><b>A 3. Liquidation and invoices</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il compenso deve essere liquidato dalla CRO entro quarantacinque 45 giorni dalla ricezione della fattura.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The payment must be made by CRO within forty-five (45) days from receipt of the invoice.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La fattura deve essere emessa con cadenza trimestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The invoice must be issued quarterly based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor/CRO.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Termini generali.</u> Il Beneficiario (definito di seguito) sarà compensato come indicato nella Tabella Budget inclusa di seguito (“Budget”) per i pazienti arruolati nella Sperimentazione. Tale importo costituisce un compenso completo per il lavoro che deve essere svolto dall’Ente e dallo Sperimentatore Principale, incluso tutto il lavoro e l’attenzione specificati nel <u>Protocollo</u> in riferimento alla Sperimentazione, insieme a tutti i servizi amministrativi e alle spese generali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>General Terms.</u> Payee (hereinafter defined) will be compensated as outlined on Budget Table included below (“Budget”) for patients properly enrolled in the Trial. This amount constitutes the full compensation for the work to be completed by the Entity and Principal Investigator, including all work and care specified in the <u>Protocol</u> for the Trial, along with all overhead and administrative services.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Termini di pagamento.</u> I pagamenti per ogni Soggetto dello studio saranno effettuati trimestralmente e basati sui dati CRF immessi dall’Ente e dallo Sperimentatore Principale che conducono le visite dei pazienti arruolati. I pagamenti saranno effettuati per le visite completate e per i costi correlati al trattamento ai sensi del Budget, tranne quando diversamente stabilito dal Contratto. Per ogni pagamento dovuto ai sensi del presente Contratto al Beneficiario verrà corrisposto l’importo totale dovuto, meno il 10%, a titolo di Pagamento finale (definito di seguito). Il monitoraggio sarà eseguito circa ogni 8 settimane sulla base dell’arruolamento del centro e del completamento dell’inserimento dei dati. Tutte le queries devono essere risolte entro cinque (5) giorni lavorativi dalla ricezione da parte dell’Istituto in qualsiasi momento durante la Sperimentazione- Il Beneficiario deve presentare tutte le fatture finali entro (30) giorni solari dalla visita di chiusura della Sperimentazione presso l’Ente. Eventuali fatture ricevute in seguito potrebbero non essere pagate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Payment Terms.</u> Payments for each patient will be made quarterly and based on CRF/eCRF data entered by Entity and/or Principal Investigator supporting enrolled patients visitation. Payments will be made for completed visits and treatment related costs in accordance with the Budget, unless otherwise noted in the Agreement. For each payment that may be payable under the terms of this Agreement, Payee will be paid the total amount earned, less 10%, for the Final Payment (hereinafter defined). Monitoring will occur approximately every 8 weeks based on site enrollment and completion of data entry. All queries must be resolved within five (5) business days of receipt by Entity any time during the Trial. Payee must submit any final invoices within thirty (30) calendar days after the close-out visit of the Trial at the Entity. Any invoices received thereafter may not be paid. Payee will have sixty (60) calendar days after the date of the close-out visit of the Trial at the Entity to dispute any payment discrepancies or missing payments.</li> </ul>

<p>Il Beneficiario disporrà di sessanta (60) giorni solari dopo la data della visita di chiusura della Sperimentazione presso l'Ente per contestare eventuali discrepanze di pagamento o pagamenti mancanti.</p>	
<p>- <u>Rimborsi da parte dello Sponsor.</u> I pagamenti dovuti ai sensi dal presente Contratto sono rimborsi da parte dello Sponsor che saranno effettuati una volta che CRO avrà ricevuto tali pagamenti dallo Sponsor. CRO non avrà alcuna responsabilità in caso di mancato pagamento se i fondi richiesti non saranno forniti anticipatamente dallo Sponsor a CRO.</p>	<p>- <u>Pass-Through Payments from Sponsor.</u> Payments due under this Agreement are pass-through payments from Sponsor that will be sent after such payments are received by CRO from Sponsor. CRO shall have no liability for any failure to make payments if required funding is not provided to CRO in advance by Sponsor.</p>
<p>- <u>Costi non procedurali aggiuntivi o costi relativi alla Sperimentazione.</u> Il Beneficiario sarà rimborsato di costi non procedurali aggiuntivi o costi aggiuntivi relativi alla Sperimentazione che siano stati preventivamente approvati dallo Sponsor, come stabilito dal Budget. Per richiedere il pagamento di tali costi, il Beneficiario emetterà una fattura dettagliata allo Sponsor o al suo incaricato, allegando la documentazione e le ricevute giustificative delle spese di rimborso concordate. Tutte le spese di rimborso non procedurali aggiuntive o costi aggiuntivi relativi alla Sperimentazione saranno fatturati riportando solo l'importo realmente sostenuto, senza alcun ricarico, fino all'importo massimo indicato nell'Allegato B.</p>	<p>- <u>Additional Non-Procedural Costs or Trial Related Costs.</u> Payee will be paid for additional non-procedural costs or additional Trial related costs that are pre-approved by Sponsor, as set forth in the Budget. To request payment for such costs, Payee will remit an itemized invoice to Sponsor or its designee with documentation and receipts substantiating agreed-upon pass-through expenses. Any additional non-procedural costs or additional Trial related costs will be invoiced only in the amount actually incurred with no mark-up, up to the maximum amounts shown in the Budget.</p>
<p>- <u>Pagamento finale.</u> Al termine della Sperimentazione, tutte le CRF e i documenti collegati alla Sperimentazione saranno tempestivamente resi disponibili allo Sponsor perché li possa esaminare. Il pagamento finale ("Pagamento finale") sarà versato dopo che: tutte le CRF saranno state compilate e ricevute; le richieste sui dati saranno state soddisfatte; tutti i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione saranno stati restituiti, tutti i problemi di chiusura saranno stati risolti e le procedure saranno state completate, inclusa la notifica finale al Comitato Etico e/o alla Autorità Competente, se applicabile. Tutte le richieste di chiarimento pendenti che riguardano il Pagamento Finale devono essere soddisfatte entro cinque (5) giorni lavorativi dalla loro ricezione da parte dell'Ente. Lo Sponsor o il suo incaricato eseguiranno il riepilogo finale di tutti i pagamenti eseguiti a fronte dell'importo totale</p>	<p>- <u>Final Payment.</u> At the conclusion of the Trial, all CRFs/eCRFs and Trial-related documents will be promptly made available for Sponsor review. The final payment ("Final Payment") will be paid once: all CRFs/eCRFs have been completed and received; data queries have been satisfied; all pharmaceutical products relating to the Trial are returned; and all close out issues are resolved and procedures completed, including final Ethics Committee and/or Competent Authority notification, if applicable. All outstanding queries that affect the Final Payment must be resolved within five (5) business days of receipt by Entity. Sponsor or its designee will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining unpaid, if any. Payee will promptly reimburse Sponsor any unearned or overpaid amounts previously paid to Payee within thirty (30) calendar days of notification by</p>

<p>dovuto, e pagheranno immediatamente al Beneficiario le eventuali somme non saldate. Il Beneficiario rimborserà tempestivamente allo Sponsor qualsiasi importo non dovuto o pagato in eccesso precedentemente al Beneficiario entro trenta (30) giorni solari dalla notifica da parte dello Sponsor o del suo incaricato.</p>	<p>Sponsor or designee.</p>
<p><u>Imposte.</u></p> <p>(1) I pagamenti riportati nel Budget non sono comprensivi dell'Imposta sul Valore Aggiunto ("IVA"). Qualora il Beneficiario disponga di partita IVA e l'IVA sia richiesta dalla Legge vigente, tale corrispettivo dovrà essere aggiunto e riportato sulla fattura dal Beneficiario al tasso applicabile, unitamente al numero di partita IVA del Beneficiario. In caso si applichi il meccanismo di inversione contabile dell'IVA ai sensi della Legge vigente, il Beneficiario non aggiungerà l'IVA alla fattura, la quale dovrà invece riportare il testo appropriato conforme alla Legge vigente.</p>	<p><u>Taxes.</u></p> <p>(1) Payments shown in The Budget do not include Value Added Tax ("VAT"). If the Payee is VAT registered, and if VAT is required under the Applicable Law, VAT should be added and shown on the invoice by the Payee at the applicable VAT rate, along with Payee's VAT registration number. If VAT reverse charge mechanism applies under Applicable Law, Payee will not add VAT to the invoice, and the appropriate wording should be displayed on the invoice in accordance with Applicable Law.</p>
<p>Il Beneficiario riconosce e accetta di essere il solo responsabile del pagamento di ogni contributo e imposta dovuti a qualsiasi autorità competente per quanto riguarda o in base ai compensi pagati al Beneficiario ai sensi del presente Contratto. CRO o lo Sponsor non sarà responsabile del mancato versamento di tali contributi o imposte. Il Beneficiario si assume la piena responsabilità di notificare tutti i pagamenti ricevuti, ai sensi del presente Contratto, alle autorità fiscali competenti, ai sensi della Legge vigente.</p>	<p>(2) Payee acknowledges and agrees that it is solely responsible for the payment of any and all contributions and taxes imposed by any applicable authority with respect to or measured by compensation paid to Payee under this Agreement. CRO or Sponsor will not be responsible for the withholding or payment of any such required contributions or taxes. Payee accepts full responsibility for reporting all payments received, under this Agreement, to the relevant taxation authorities as required by Applicable Law.</p>
<p><u>Screening failure.</u> Uno Screening Failure è un paziente accettato che non soddisfa i criteri della visita di screening e, pertanto, non è idoneo per essere arruolato nella Sperimentazione. Se presenti, gli Screening Failure saranno rimborsati nel modo delineato nel Budget.</p>	<p><u>Screen Failures.</u> A Screen Failure is a consented patients who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Trial ("Screen Failure"). Screen Failures will be reimbursed, if at all, as outlined in the Budget.</p>
<p><u>Procedure necessarie.</u> Il Beneficiario sarà rimborsato delle visite e delle procedure necessarie valide non contemplate dal Budget. Il pagamento di eventuali procedure necessarie dovute alla sicurezza del Soggetto dello studio sarà rimborsato al costo unitario concordato nel Budget, se disponibile; in caso il Budget non riporti tale costo unitario, il Beneficiario sarà rimborsato sulla base dei costi effettivi sostenuti</p>	<p><u>Necessary Procedures.</u> Payee will be reimbursed for valid necessary visits and procedures not covered under the Budget. Payment for any necessary procedure due to patients safety will be reimbursed at the agreed upon unit cost in the Budget, if available, or if there is no such unit cost in the Budget, Payee will be compensated based on actual costs incurred by Entity and will require a separate invoice with documentation</p>

<p>dall'Ente e verrà emessa una fattura separata con la documentazione relativa alla necessità medica della procedura. Ove possibile, si otterrà preliminarmente il consenso scritto dello Sponsor o di CRO, a meno che ciò non comprometta l'integrità della Sperimentazione o influisca sulla sicurezza dei pazienti, nel cui caso lo Sponsor sarà informato non appena possibile in seguito al fatto.</p>	<p>for the medical necessity of the procedure. Where practicable, Sponsor's or CRO's prior written consent will be obtained, unless it will compromise the integrity of the Trial or affect patients safety, in which case Sponsor will be notified as soon as practicable after the fact.</p>
<p>- <u>Beneficiario del pagamento.</u> I pagamenti saranno effettuati al seguente Beneficiario e al seguente indirizzo ("Beneficiario"):</p>	<p>- <u>Payee.</u> The payments will be made to the following Payee and address ("Payee"):</p> <p>-</p>
<p>Payee Name / Nome del beneficiario:: ARNAS GARIBALDI CATANIA  Payee Address / Indirizzo del beneficiario: Piazza S. M. Di Gesù n. 5 Catania  Payee Tax Identification Number / Codice fiscale del Beneficiario: P.I. 04721270876</p> <p><u>Payee Bank Account Details / Coordinate bancarie del Beneficiario:ARNAS GARIBALDI CATANIA</u>  Bank Name / Nome della banca:: Banca Nazionale del Lavoro  Bank Account Number / Numero del conto bancario.: 218900  IBAN Number / IBAN: IT60C 01005 16900 000000218900  SWIFT Code / Codice SWIFT: BNL IITRRCTX</p> <p>- Email address for remittance information / Indirizzo e-mail per informazioni sul pagamento: f.noto@ao-garibaldi.ct.it</p>	
<p>- In caso di modifiche alle coordinate bancarie del Beneficiario, quest'ultimo è tenuto a informare per iscritto CRO, ma non saranno necessari emendamenti al presente Contratto.</p> <p>- Il Beneficiario non riceverà pagamenti per rimborsi per i quali il Beneficiario non sia stato in grado di produrre copie di fatture reali o altra documentazione in grado di dimostrare chiaramente che le spese erano reali, ragionevoli e verificabili, per l'importo presentato nella richiesta di indennizzo.</p>	<p>- In case of changes in the Payee's bank account details, Payee is obliged to inform CRO in writing, but no amendment to this Agreement shall be required.</p> <p>- Payee will not receive any payments for pass through expenses whereby Payee has failed to produce actual copy invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation.</p>

**Study Sponsor: / Sponsor dello Studio:** Daiichi Sankyo, Inc.  
**Study Protocol: / Protocollo dello Studio:** DS8201-A-U305 (DESTINY-Breast05)

**Title of the Study: / Titolo dello Studio:** A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in subjects with high-risk HER2-positive primary breast cancer who have residual invasive disease in breast or axillary lymph nodes following neoadjuvant therapy / Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, condotto su trastuzumab deruxtecan (t-dxd) rispetto a trastuzumab emtansine (t-dm1), in soggetti con carcinoma mammario primario her2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadjuvante

**Protocol Version: / Versione del Protocollo:** 1.0, 12 Aug 2020 / 1.0, 12 agosto 2020

**Project: / Progetto:** 7009165

**Country: / Paese:** Italy / Italia

**Currency: / Valuta:** EUR / EUR

**Study Site: / Centro dello Studio:** ARNAS GARIBALDI CATANIA

**Principal Investigator: / Sperimentatore principale:** Bordonaro

T-DXd Subjects / Soggetti T-DXd	
Study Subject Visits (inclusive of applicable overhead) <sup>1</sup> : / Visite del Soggetto in studio (comprehensive di spese generali applicabili) <sup>1</sup> :	Visit Cost / Costo visita
Tissue Screening / Screening tessuto	335.71
Screening -28 to -1 / Screening da -28 a -1	940.46
Screening -14 to -1 / Screening da -14 a -1	940.46
C1 D1 / C1 G1	1,428.39
C1 D8 / C1 G8	393.53
C1 D15 / C1 G15	393.53
C2 D1 / C2 G1	916.86
C3 D1 / C3 G1	1,357.00
C4 D1 / C4 G1	958.16
C5 D1 / C5 G1	894.44
C6 D1 / C6 G1	916.86
C7 D1 / C7 G1	1,357.00
C8 D1 / C8 G1	829.54
C9 D1 / C9 G1	894.44
C10 D1 / C10 G1	998.28
C11 D1 / C11 G1	1,357.00
C12 D1 / C12 G1	829.54
C13 D1 / C13 G1	894.44
C14 D1 / C14 G1	916.86
EOT / Fine trattamento, End of Treatment EOT	973.50
40D Safety FU / FU di sicurezza 40G	1,327.50
On-site ADA FU <sup>1</sup> / ADA FU <sup>1</sup> presso il centro	109.74
6M Disease FU / FU Malattia 6M	136.88
12M Disease FU / FU Malattia 12M	136.88
Annual Mammography FU <sup>2</sup> / Mammografia annuale FU <sup>2</sup>	166.97
Long-Term FU <sup>3</sup> / FU <sup>3</sup> a lungo termine	77.88
<b>Total Per Study Subject Cost for all Completed Visits: / Costo totale per Soggetto in studio per tutte le Visite completate:</b>	<b>20,451.85</b>

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial subject during procedures and associated activities / logistics, trial drug dispensing and accountability, healthcare resource usage recording, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) I costi includono, a titolo non esaustivo, quanto segue: tempo del personale con il soggetto della Sperimentazione durante le procedure mediche e attività correlate / logistica, consegna del farmaco della sperimentazione e responsabilità in generale, registrazione dell'uso delle risorse sanitarie, segnalazione di EA/SAE, completamento e risoluzione delle problematiche relative a CRF/eCRF, partecipazione alle riunioni, revisioni, visite di monitoraggio, assegnazione numeri del soggetto e di randomizzazione e mantenimento del file di progetto.

(2) Bilateral mammogram or MRI scan of any remaining breast tissue should be performed annually for up to 10 years. / (2) Mammogramma bilaterale o scansione RM di eventuali residui di tessuto mammario da effettuare annualmente per un massimo di 10 anni.

(3) Subjects who have a confirmed IDFS event only. / (3) Solo soggetti con un evento IDFS confermato.

(4) For subjects with positive ADA at 40-day FU only, at timepoints defined in the Protocol. / (4) Solo per i soggetti ADA positivi dopo 40 giorni FU, con i punti temporali definiti nel Protocollo.

Conditional Procedures (inclusive of applicable overhead) - If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Trial Site  
 Procedure mediche condizionali (comprensivo di spese generali applicabili) - Ove applicabile, sarà rimborsato dopo l' inserimento dei dati  
 delle CRF da parte del Centro della sperimentazione

12-lead ECG (if performed outside scheduled timepoints) / ECG a 12 derivazioni (se effettuato al di fuori i punti temporali programmati)	64.90	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
12-lead ECG (triplicate) / ECG a 12 derivazioni (in triplicato)	118.00	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Physical Examination including Vital Signs, Weight and SpO2 (outside of scheduled timepoints only) / Esame obiettivo, compresi segni vitali, peso e SpO2 (solo al di fuori dei momenti temporali programmati)	89.68	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Vital Signs (outside of scheduled timepoints and separate from PE only) / Segni vitali (solo al di fuori dei punti temporali programmati e separato da EO)	20.06	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
SpO2 (outside of scheduled timepoints and separate from PE only) / SpO2 (solo al di fuori dei punti temporali programmati e separato da EO)	21.24	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
ECOG PS (outside of scheduled timepoints only) / ECOG Status della performance (solo al di fuori dei punti temporali programmati)	20.06	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Echocardiography / Ecocardiografia	142.78	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Echocardiography (interpretation and report) / Ecocardiografia (interpretazione e referto)	55.46	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
MUGA / MUGA	468.46	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
MUGA (interpretation and report) / MUGA (interpretazione e referto)	96.76	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
CT Chest / TC torace	437.78	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
CT Chest (interpretation and report) / TC torace (interpretazione e referto)	89.68	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
MRI Chest / RM torace	896.80	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
MRI Chest (interpretation and report) / RM torace (interpretazione e referto)	179.36	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Mammogram (bilateral) / Mammogramma (bilaterale)	110.92	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Mammogram (interpretation and report, bilateral) / Mammogramma (interpretazione e referto, bilaterale)	14.16	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
IV Infusion, additional 30 minutes (if infusion lasts more than 90mins on C1 D1 and/or more than 30mins on subsequent cycles) / Infusione endovenosa, ulteriori 30 minuti (se l'infusione dura più di 90min su C1, D1 e/o più di 30min sui cicli successivi)	46.61	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: HIV Antibody Test / Laboratorio locale: Test Anticorpi HIV	41.30	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Local Lab: Coagulation, PT / Laboratorio locale: Coagulazione, PT	9.44	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Local Lab: Coagulation, PTT/aPTT / Laboratorio locale: Coagulazione, PTT/aPTT	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Local Lab: Coagulation, INR / Laboratorio locale: Coagulazione, Rapporto normalizzato internazionale	22.42	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-

Local Lab: Hematology (if performed outside of scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Ematologia (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	28.32	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Chemistry (if performed outside of scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Chimica (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	55.46	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Urinalysis (if performed outside scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Analisi delle urine (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	15.34	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Troponin (if performed outside scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Troponina (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	29.50	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Serum Pregnancy Test / Laboratorio locale: Test di gravidanza su siero	25.96	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Local Lab: Urine Pregnancy Test / Laboratorio locale: Test di gravidanza sulle urine	21.24	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Local Lab: HCV RNA (only if HCV Ab positive) / Laboratorio locale: HCV RNA (solo se HCV Ab positivo)	105.02	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Local Lab: HBV DNA (only if HBsAg positive) / Laboratorio locale: HBV DNA (solo se HBsAg positivo)	75.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Biopsy (core needle) / Biopsia (ago a scatto)	243.08	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting
Biopsy (incisional) / Biopsia (incisionale)	673.78	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting
Tumor Biopsy Sample Prep and Handling / Preparazione e gestione del campione della biopsia/tumorale	123.90	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Central Lab: COVID-19 Sample / Laboratorio centrale: Campione COVID-19	7.08	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Central Lab: Inherited Genetic Analysis Blood Sample / Laboratorio centrale: Campione di sangue per analisi genetica ereditaria	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: Exploratory Biomarker Blood Samples / Laboratorio centrale: Campioni di sangue per biomarcatori esplorativi	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: PK Sampling for CQ or HCQ Administration / Laboratorio centrale: Campionamento PK per somministrazione CQ o HCQ	47.20	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: Immunogenicity Blood Sample (for subjects with positive ADA at 40d FU only, obtained at timepoints defined in the Protocol) / Laboratorio centrale: Immunogenicità campione di sangue (solo per pazienti ADA positivi a 40 giorni FU, ottenuti nei punti temporali definiti nel Protocollo)	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: Sample Handling and Shipping / Laboratorio centrale: Gestione e la spedizione del campione	17.70	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
RECIST Criteria / Disease Assessment (to be performed at timepoints defined in the Protocol) / Criteri RECIST / Valutazione della malattia (da eseguire nei punti temporali definiti nel Protocollo)	21.24	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Hospitalization / Facility Charge (day only) / Ricovero in ospedale / Tariffa della struttura (solo durante il giorno)	99.12	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Hospitalization / Facility Charge (overnight) / Ricovero in ospedale / Tariffa della struttura (per notte)	615.96	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-
Re-Consent (due to Protocol amendment) / Riconferma del consenso (per emendamento del Protocollo)	41.30	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-

Additional Treatment Related Costs (inclusive of applicable overhead) - If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Trial Site - Costi aggiuntivi relativi al trattamento (comprensivo di spese generali applicabili) - Ove applicabile, saranno rimborsati dopo l'inserimento dei dati delle CRF da parte del Centro della sperimentazione.

<p>Unscheduled Visit / Visita non programmata</p>	<p>INVOICE / FATTURA</p>	<p>Payment for unscheduled visits will be reimbursed based on actual procedures performed, upon receipt of supporting invoices. To be eligible for reimbursement for unscheduled visits, completed CRF pages must be submitted to CRO along with any additional information which may be requested by CRO to appropriately document the unscheduled visit. / Il pagamento per le visite non programmate sarà rimborsato in base alle procedure mediche effettivamente eseguite, alla ricezione delle fatture di supporto. Per avere diritto al rimborso delle visite non programmate, le pagine di CRF completate devono essere presentate alla CRO unitamente a qualsiasi ulteriore informazione eventualmente richiesta dalla CRO per documentare in modo appropriato la visita non programmata.</p>
<p>Screen Failure at Screening -28 to -1 / Mancato superamento dello screening allo screening da -28 a -1</p>	<p>940.46</p>	<p>Pursuant to the Agreement, reimbursement for Screen Failures will be at the amount indicated on the screening visit, not to exceed one (1) Screen Failure(s) paid per four (4) Study subjects randomized. Failure to adhere to the above limits will not create DSI or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / Ai sensi del presente Contratto, il rimborso per i Mancati superamenti dello screening sarà per l'importo indicato alla visita di screening, non dovrà superare un (1) Mancato superamento dello screening corrisposto per quattro (4) Soggetti in studio randomizzati. L'incapacità di rispettare i limiti sopra indicati non darà luogo a responsabilità dello Sponsor o della CRO in merito a qualsiasi indennità imputabile alla mancata aderenza alle presenti condizioni e modalità di pagamento.</p>
<p>Screen Failure at Screening -14 to -1 / Mancato superamento dello screening allo screening da -14 a -1</p>	<p>940.46</p>	<p>Pursuant to the Agreement, reimbursement for Screen Failures will be at the amount indicated on the screening visit, not to exceed one (1) Screen Failure(s) paid per four (4) Study subjects randomized. Failure to adhere to the above limits will not create DSI or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / Ai sensi del presente Contratto, il rimborso per i Mancati superamenti dello screening sarà per l'importo indicato alla visita di screening, non dovrà superare un (1) Mancato superamento dello screening corrisposto per quattro (4) Soggetti in studio randomizzati. L'incapacità di rispettare i limiti sopra indicati non darà luogo a responsabilità dello Sponsor o della CRO in merito a qualsiasi indennità imputabile alla mancata aderenza alle presenti condizioni e modalità di pagamento.</p>

\* These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / \* Questi costi saranno rimborsati per le procedure mediche/valutazioni condizionali eseguite ai sensi del Protocollo (e qualsiasi emendamento implementato) e quando la relativa esecuzione è giustificata. Le procedure mediche/valutazioni condizionali sono quelle che possono o meno essere eseguite su un Soggetto della sperimentazione in occasione di una visita programmata, ripetizione delle procedure mediche/valutazioni al di fuori dei punti temporali del Protocollo, e/o procedure mediche/valutazioni durante una visita programmata o al di fuori punti temporali del Protocollo che potrebbero essere procedure mediche/valutazioni 'a scelta' (ad esempio, Tomografia computerizzata oppure RM, o ECO oppure MUGA, ecc.) Si noti che le procedure mediche/valutazioni previste per tutti i Soggetti della Sperimentazione sono ancora incluse nella tabella Costo totale per Soggetto della Sperimentazione e sono pertanto escluse dal rimborso aggiuntivo

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by DSI under the payment terms in the Agreement. / "FATTURA" = le voci fatturate saranno rimborsate da DSI secondo i termini di pagamento del Contratto.

Payments will be prorated based on number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / I pagamenti saranno calcolati proporzionalmente in base al numero di visite completate; i pagamenti per le visite saranno basati sulle CRF completate.

All costs above include applicable overhead (operating costs). / Tutti i costi summenzionati comprendono le spese generali applicabili (costi operativi).

**Study Sponsor: / Sponsor dello Studio:** Daiichi Sankyo, Inc.  
**Study Protocol: / Protocollo dello Studio:** DS8201-A-U305 (DESTINY-Breast05)  
**Title of the Study: / Titolo dello Studio:** A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in subjects with high-risk HER2-positive primary breast cancer who have residual invasive disease in breast or axillary lymph nodes following neoadjuvant therapy / Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, condotto su trastuzumab deruxtecan (t-dxd) rispetto a trastuzumab emtansine (t-dm1), in soggetti con carcinoma mammario primario her2-positivo ad alto rischio che presentano malattia invasiva residua alla mammella o linfonodi ascellari in seguito a terapia neoadiuvante

**Protocol Version: / Versione del Protocollo:** 1.0, 12 Aug 2020 / 1.0, 12 agosto 2020

**Project: / Progetto:** 7009165

**Country: / Paese:** Italy / Italia

**Currency: / Valuta:** EUR / EUR

**Study Site: / Centro dello Studio:** ARNAS GARIBALDI CATANIA

**Principal Investigator: / Sperimentatore principale:** Bordonaro

T-DM1 Subjects / Soggetti T-DM1	
Study Subject Visits (inclusive of applicable overhead) 1: / Visite del Soggetto in studio (comprehensive di spese generali applicabili) <sup>1</sup> :	Visit Cost / Costo visita
Tissue Screening / Screening tessuto	335.71
Screening -28 to -1 / Screening da -28 a -1	940.46
Screening -14 to -1 / Screening da -14 a -1	940.46
C1 D1 / C1 G1	1,299.77
C1 D6 / C1 G8	393.53
C1 D15 / C1 G15	393.53
C2 D1 / C2 G1	916.86
C3 D1 / C3 G1	1,357.00
C4 D1 / C4 G1	829.54
C5 D1 / C5 G1	894.44
C6 D1 / C6 G1	916.86
C7 D1 / C7 G1	1,357.00
C8 D1 / C8 G1	829.54
C9 D1 / C9 G1	894.44
C10 D1 / C10 G1	916.86
C11 D1 / C11 G1	1,357.00
C12 D1 / C12 G1	829.54
C13 D1 / C13 G1	894.44
C14 D1 / C14 G1	916.86
EOT / Fine trattamento, End of Treatment EOT	939.28
40D Safety FU / FU di sicurezza 40G	1,293.28
6M Disease FU / FU Malattia 6M	136.88
12M Disease FU / FU Malattia 12M	136.88
Annual Mammography FU <sup>2</sup> / Mammografia annuale FU <sup>2</sup>	166.97
Long-Term FU <sup>3</sup> / FU <sup>3</sup> a lungo termine	77.88
<b>Total Per Study Subject Cost for all Completed Visits: / Costo totale per Soggetto in studio per tutte le Visite completate:</b>	<b>19,965.01</b>

(1) Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial subject during procedures and associated activities / logistics, trial drug dispensing and accountability, healthcare resource usage recording, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion and query resolution, meeting attendance, audits, monitoring visits, assignment of subject and randomization numbers and project file maintenance. / (1) I costi includono, a titolo non esaustivo, quanto segue: tempo del personale con il soggetto della Sperimentazione durante le procedure mediche e attività correlate / logistica, consegna del farmaco della sperimentazione e responsabilità in generale, registrazione dell'uso delle risorse sanitarie, segnalazione di EA/SAE, completamento e risoluzione delle problematiche relative a CRF/eCRF, partecipazione alle riunioni, revisioni, visite di monitoraggio, assegnazione numeri del soggetto e di randomizzazione e mantenimento del file di progetto.

(2) Bilateral mammogram or MRI scan of any remaining breast tissue should be performed annually for up to 10 years. / (2) Mammogramma bilaterale o scansione RM di eventuali residui di tessuto mammario da effettuare annualmente per un massimo di 10 anni.

(3) Subjects who have a confirmed DFS event only. / (3) Solo soggetti con un evento DFS confermato.

Conditional Procedure\* (inclusive of applicable overhead) - If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Trial Site. /  
 Procedure mediche condizionali (comprensivo di spese generali applicabili) - Ove applicabile, sarà rimborsato dopo l'inserimento dei dati  
 delle CRF da parte del Centro della sperimentazione\*

12-lead ECG (if performed outside scheduled timepoints) / ECG a 12 derivazioni (se effettuato al di fuori i punti temporali programmati)	64.90	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
12-lead ECG (triplicate) / ECG a 12 derivazioni (in triplicato)	118.00	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Physical Examination including Vital Signs, Weight and SpO2 (outside of scheduled timepoints only) / Esame obiettivo, compresi segni vitali, peso e SpO2 (solo al di fuori dei momenti temporali programmati)	89.68	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Vital Signs (outside of scheduled timepoints and separate from PE only) / Segni vitali (solo al di fuori dei punti temporali programmati e separato da EO)	20.06	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
SpO2 (outside of scheduled timepoints and separate from PE only) / SpO2 (solo al di fuori dei punti temporali programmati e separato da EO)	21.24	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
ECOG PS (outside of scheduled timepoints only) / ECOG Status della performance (solo al di fuori dei punti temporali programmati)	20.06	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Echocardiography / Ecocardiografia	142.78	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Echocardiography (interpretation and report) / Ecocardiografia (interpretazione e referto)	55.46	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
MUGA / MUGA	468.46	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
MUGA (interpretation and report) / MUGA (interpretazione e referto)	96.76	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass- through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.

CT Chest / TC torace	437.78	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
CT Chest (interpretation and report) / TC torace (interpretazione e referto)	89.68	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
MRI Chest / RM torace	896.80	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
MRI Chest (interpretation and report) / RM torace (interpretazione e referto)	179.36	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Mammogram (bilateral) / Mammogramma (bilaterale)	110.92	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Mammogram (interpretation and report, bilateral) / Mammogramma (interpretazione e referto, bilaterale)	14.16	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
IV Infusion, additional 30 minutes (if infusion lasts more than 90mins on C1 D1 and/or more than 30mins on subsequent cycles) / Infusione endovenosa, ulteriori 30 minuti (se l'infusione dura più di 90min su C1, D1 e/o più di 30min sui cicli successivi)	46.61	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: HIV Antibody Test / Laboratorio locale: Test Anticorpi HIV	41.30	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Coagulation, PT / Laboratorio locale: Coagulazione, PT	9.44	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Coagulation, PTT/aPTT / Laboratorio locale: Coagulazione, PTT/aPTT	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Coagulation, INR / Laboratorio locale: Coagulazione, Rapporto normalizzato internazionale	22.42	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.

Local Lab: Hematology (if performed outside of scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Ematologia (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	28.32	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Chemistry (if performed outside of scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Chimica (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	55.46	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Urinalysis (if performed outside scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Analisi delle urine (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	15.34	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Troponin (if performed outside scheduled timepoints) / Laboratorio locale: Troponina (se effettuato al di fuori dei punti temporali programmati)	29.50	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Serum Pregnancy Test / Laboratorio locale: Test di gravidanza su siero	25.96	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: Urine Pregnancy Test / Laboratorio locale: Test di gravidanza sulle urine	21.24	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: HCV RNA (only if HCV Ab positive) / Laboratorio locale: HCV RNA (solo se HCV Ab positivo)	105.02	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Local Lab: HBV DNA (only if HBsAg positive) / Laboratorio locale: HBV DNA (solo se HBsAg positivo)	75.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Biopsy (core needle) / Biopsia (ago a scatto)	243.08	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Biopsy (incisional) / Biopsia (incisionale)	673.78	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.

Tumor/Biopsy Sample Prep and Handling / Preparazione e gestione del campione della biopsia/tumorale	123.90	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: COVID-19 Sample / Laboratorio centrale: Campione COVID-19	7.08	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: Inherited Genetic Analysis Blood Sample / Laboratorio centrale: Campione di sangue per analisi genetica ereditaria	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: Exploratory Biomarker Blood Samples / Laboratorio centrale: Campioni di sangue per biomarcatori esplorativi	16.52	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Central Lab: Sample Handling and Shipping / Laboratorio centrale: Gestione e la spedizione del campione	17.70	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
RECIST Criteria / Disease Assessment (to be performed at timepoints defined in the Protocol) / Criteri RECIST / Valutazione della malattia (da eseguire nei punti temporali definiti nel Protocollo)	21.24	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Hospitalization / Facility Charge (day only) / Ricovero in ospedale / Tariffa della struttura (solo durante il giorno)	99.12	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Hospitalization / Facility Charge (overnight) / Ricovero in ospedale / Tariffa della struttura (per notte)	615.96	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.
Re-Consent (due to Protocol amendment) / Riconferma del consenso (per emendamento del Protocollo)	41.30	Will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to the amount set forth. / Sarà rimborsato su base pass-through al ricevimento delle fatture di supporto, fino all'importo stabilito.

**Additional Treatment Related Costs (inclusive of applicable overhead) - If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Trial Site. \* Costi aggiuntivi relativi al trattamento (comprensivo di spese generali applicabili) - Ove applicabile, saranno rimborsati dopo l'inserimento dei dati delle CRF da parte del Centro della sperimentazione \***

Unscheduled Visit / Visita non programmata	INVOICE / FATTURA	Payment for unscheduled visits will be reimbursed based on actual procedures performed, upon receipt of supporting invoices. To be eligible for reimbursement for unscheduled visits, completed CRF pages must be submitted to CRO along with any additional information which may be requested by CRO to appropriately document the unscheduled visit. / Il pagamento per le visite non programmate sarà rimborsato in base alle procedure mediche effettivamente eseguite, alla ricezione delle fatture di supporto. Per avere diritto al rimborso delle visite non programmate, le pagine di CRF completate devono essere presentate alla CRO unitamente a qualsiasi ulteriore informazione eventualmente richiesta dalla CRO per documentare in modo appropriato la visita non programmata.
Screen Failure at Screening -28 to -1 / Mancato superamento dello screening allo screening da -28 a -1	940.46	Pursuant to the Agreement, reimbursement for Screen Failures will be at the amount indicated on the screening visit, not to exceed one (1) Screen Failure(s) paid per four (4) Study subjects randomized. Failure to adhere to the above limits will not create DSI or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / Ai sensi del presente Contratto, il rimborso per i Mancati superamenti dello screening sarà per l'importo indicato alla visita di screening, non dovrà superare un (1) Mancato superamento dello screening corrisposto per quattro (4) Soggetti in studio randomizzati. L'incapacità di rispettare i limiti sopra indicati non darà luogo a responsabilità dello Sponsor o della CRO in merito a qualsiasi indennità imputabile alla mancata aderenza alle presenti condizioni e modalità di pagamento.
Screen Failure at Screening -14 to -1 / Mancato superamento dello screening allo screening da -14 a -1	940.46	Pursuant to the Agreement, reimbursement for Screen Failures will be at the amount indicated on the screening visit, not to exceed one (1) Screen Failure(s) paid per four (4) Study subjects randomized. Failure to adhere to the above limits will not create DSI or CRO liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / Ai sensi del presente Contratto, il rimborso per i Mancati superamenti dello screening sarà per l'importo indicato alla visita di screening, non dovrà superare un (1) Mancato superamento dello screening corrisposto per quattro (4) Soggetti in studio randomizzati. L'incapacità di rispettare i limiti sopra indicati non darà luogo a responsabilità dello Sponsor o della CRO in merito a qualsiasi indennità imputabile alla mancata aderenza alle presenti condizioni e modalità di pagamento.

\* These costs will be reimbursed for conditional procedures / assessments executed as per the Protocol (and any implemented amendment) and when these were justified to be executed. Conditional procedures / assessments are the ones that a Trial Subject may or may not have performed at a scheduled visit, repeat procedures / assessments outside of Protocol time points, and/or procedures / assessments at a scheduled visit or outside Protocol time points that may be an 'either or' procedure / assessment (e.g., either CT scan or MRI, either ECHO or MUGA, etc.). As a special note, the procedures / assessments required for all Trial Subjects are yet included in the Total Cost Per Trial Subject table and are excluded for additional reimbursement as a result. / \* Questi costi saranno rimborsati per le procedure mediche/valutazioni condizionali eseguite ai sensi del Protocollo (e qualsiasi emendamento implementato) e quando la relativa esecuzione è giustificata. Le procedure mediche/valutazioni condizionali sono quelle che possono o meno essere eseguite su un Soggetto della sperimentazione in occasione di una visita programmata, ripetizione delle procedure mediche/valutazioni al di fuori dei punti temporali del Protocollo, e/o procedure mediche/valutazioni durante una visita programmata o al di fuori punti temporali del Protocollo che potrebbero essere procedure mediche/valutazioni 'a scelta' (ad esempio, Tomografia computerizzata oppure RM, o ECO oppure MUGA, ecc.). Si noti che le procedure mediche/valutazioni previste per tutti i Soggetti della Sperimentazione sono ancora incluse nella tabella Costo totale per Soggetto della Sperimentazione e sono pertanto escluse dal rimborso aggiuntivo.

**Additional Trial Related Costs (inclusive of applicable overhead) - Costi aggiuntivi correlati alla Sperimentazione**

Flat fee for General Hospital Expenses and Administrative Activities / Quota fissa forfettaria per Spese Generali Aziendali ed attività Amministrative	1,000.00	A one-time, non-refundable fee payment will be made upon completion and receipt by CRO (as applicable) of all original contractual and regulatory documentation and receipt of an original invoice. / Quota una tantum non rimborsabile. Il pagamento verrà effettuato dopo che la CRO avrà ricevuto tutti i documenti contrattuali e regolatori originali ed una fattura originale.
--	----------	--