



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

Deliberazione del Direttore Generale N. 516 del 25/06/2021

Proponente: Il Direttore COMITATO ETICO

Oggetto: “Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL) " Prot. XPORT-DLBCL-030 - Provvedimenti.

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 25/06/2021 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

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

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Angela Anneschiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Tommaso Sgueglia - COMITATO ETICO

Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: “Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL) " Prot. XPORT-DLBCL-030 - Provvedimenti.

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL'UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE
LA SEGRETERIA CENTRALE DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**

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

Premesso

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

Preso atto

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

Vista

- l’istanza del richiedente ARGINT INTERNATIONAL Clinical Research & Development Services Kft , acquisita con prot. 37466/i del 16.12.2020, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto, per la realizzazione della Sperimentazione clinica “Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL) " Prot. XPORT-DLBCL-030, che individua il Dr Ferdinando Frigeri, Direttore dell’Unità Operativa Complessa di Ematologia ad indirizzo oncologico, quale Sperimentatore;

Deliberazione del Direttore Generale

Acquisito

- il prescritto parere autorizzativo del Comitato Etico Campania Nord, rilasciato nella Seduta del 07.04.2021 - Registro CECN/1551 - relativo al protocollo di Sperimentazione clinica in parola, previa verifica di tutta la documentazione prodotta, trasmesso dall'USC a mezzo mail in data 08.04.2021 e costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- altresì il parere favorevole del Comitato Etico Campania Nord del 16.06.2021, relativo all'Emendamento sostanziale del 05.03.2021, acquisito con segnatura di prot. 19009/I del 17.06.2021, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la dichiarazione di accettazione alla conduzione della Sperimentazione in argomento, resa dal Dr Ferdinando Frigeri e segnata con prot. 19457/i del 23.06.2021, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- la sottoscrizione del Contratto per la Sperimentazione Clinica su Medicinali di che trattasi, pervenuto dal sopradetto richiedente in data 06.05.2021, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;

Preso atto

che per lo studio de quo e per le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest'Azienda, la quale, al termine dello Studio, ripartirà il compenso definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con deliberazione del Commissario Straordinario n. 223 del 18.11.2019, esecutiva ai sensi di legge;

Considerato

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

Ritenuto

di dover provvedere ad autorizzare il Dr Ferdinando Frigeri, Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Ematologia ad indirizzo oncologico, alla conduzione della Sperimentazione clinica “Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL) ” Prot. XPORT-DLBCL-030;

Attestata

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

Deliberazione del Direttore Generale



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

PROPONE

1. di autorizzare il Dr Ferdinando Frigeri, Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Ematologia ad indirizzo oncologico, alla conduzione della Sperimentazione clinica “Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL) " Prot. XPORT-DLBCL-030;
2. di approvare il sottoscritto “Contratto per la Sperimentazione Clinica su Medicinali” per la predetta Sperimentazione;
3. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest'AORN, al termine del quale l'Azienda stessa ripartirà il contributo definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 223 del 18.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;
4. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Ematologia a indirizzo oncologico, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria, alla UOC Farmacia;
5. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, atteso il rallentamento degli iter autorizzativi ascrivibile alla emergenza pandemica.

**IL REFERENTE QUALIFICATO DELL'UFFICIO DI SEGRETERIA AFFERENTE
ALLA SEGRETERIA CENTRALE DEL COMITATO ETICO CAMPANIA NORD**
Dr. Tommaso Sgueglia

Deliberazione del Direttore Generale

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



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

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Gaetano Gubitosa

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

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Referente Qualificato – Dr. Tommaso Sgueglia;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo sotto riportati:

Il Direttore Sanitario Dr.ssa Angela Anecchiarico

Il Direttore Amministrativo Avv. Amalia Carrara

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

1. di autorizzare il Dr Ferdinando Frigeri, Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Ematologia ad indirizzo oncologico, alla conduzione della Sperimentazione clinica "Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL) " Prot. XPORT-DLBCL-030;
2. di approvare il sottoscritto "Contratto per la Sperimentazione Clinica su Medicinali" per la predetta Sperimentazione;
3. di specificare che, per lo studio de quo e le attività connesse non sono previsti costi e/o oneri aggiuntivi per quest'AORN, al termine del quale l'Azienda stessa ripartirà il contributo definitivo che il Promotore avrà corrisposto, al netto delle spese effettivamente sostenute dalla struttura sanitaria, secondo le percentuali stabilite con atto deliberativo n. 223 del 18.11.2019, esecutivo ai sensi di legge;
4. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, al Comitato Etico, alla UOC Ematologia a indirizzo oncologico, alla UOC Gestione Economico-Finanziaria, alla UOC Farmacia;
5. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, atteso il rallentamento degli iter autorizzativi ascrivibile alla emergenza pandemica.

**Il Direttore Generale
Gaetano Gubitosa**

Deliberazione del Direttore Generale

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



Argint International Clinical
Research & Development Services Kft.
Böloni György u. 22., 1021 Budapest, Hungary

AI DIRETTORE GENERALE della
AORN "Sant'Anna e San Sebastiano",
Via F. Palasciano, I-81100 CASERTA

AI PRESIDENTE del
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
A.O. S.G. Moscati, Città Ospedaliera,
Contrada Amoretta – AVELLINO

Alla Segreteria tecnico-scientifica del Comitato Etico
Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano
Att.: Dr Tommaso Sgueglia
Via Ferdinando Palasciano, 0823 231111 Caserta

Dr. Ferdinando Frigeri,
UOC Ematologia ad Indirizzo Oncologico,
AORN "Sant'Anna e San Sebastiano",
Via F. Palasciano, I-81100 CASERTA

No. EudraCT	2020-000605-84
No. VHP	NA
Titolo del protocollo	A Phase 2/3, multicenter randomized study of rituximab-gemcitabine-dexamethasone-platinum (R-GDP) with or without selinexor in patients with relapsed / refractory diffuse large B-cell lymphoma (RR DLBCL).
Codice del protocollo	XPORT-DLBCL-030
Fase	II / III
Promotore (Sezione B1-CTA)	Karyopharm Therapeutics Inc., 85 Wells Avenue, Suite 210, Newton, MA 02459, Stati Uniti di America.
Rappresentante Legale (Sezione B2-CTA)	Karyopharm Therapeutics Inc., Franziska-Bilek-Weg 9, Munich, Germany.
Richiedente (Sezione C-CTA)	Argint International Clinical Services and Development Services Kft., Boloni Gyorgy u. 22, Budapest (Hungary).
Centro Coordinatore	Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Divisione di Ematologia e Terapie Innovative, Via Mariano Semmola 49, I-80131 Napoli (Italy). Sperimentatore Principale: Prof. Antonio Pinto.
Oggetto:	Richiesta di autorizzazione di sperimentazione clinica.

Gentili Signori,

Argent International Clinical Services and Development Services Kft., Boloni Gyorgy u. 22, Budapest (Ungheria), in qualità di Richiedente su incarico ed autorizzazione del Promotore – **Karyopharm Therapeutics Inc.** - desidera inviare la richiesta di autorizzazione alla conduzione della sperimentazione in oggetto, allegando una "Clinical Trial Application" completa.

Lo studio XPORT-DLBCL-030 consiste in due parti indipendenti – una porzione di Fase 2 ed una porzione di Fase 3.

La Fase 2 è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a tre bracci per valutare l'efficacia di selinexor 40 mg o selinexor 60 mg in associazione a Rituximab – Gemcitabina – Desametasone - Platinum (R-GDP) vs. solo R-GDP in pazienti con linfoma diffuso a larghe cellule B recidivato o refrattario.

Sulla base dell'analisi dei risultati della parte di Fase 2 dello studio, sarà selezionata una delle due dosi di selinexor studiate (dose ottimale) per essere ulteriormente testata nella parte di Fase 3 dello studio. La Fase 3 è uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo che valuta la dose ottimale di selinexor in combinazione con R-GDP seguito da selinexor continuativo (SR-GDP → S) vs. la dose ottimale di selinexor in combinazione con R-GDP seguito da placebo (SR-GDP → P) vs. un trattamento standard R-GDP e placebo seguito da placebo (PR-GDP → P), in pazienti con linfoma diffuso a larghe cellule B recidivato o refrattario.

Obiettivo dello studio è l'arruolamento di circa 120 soggetti adulti/anziani (circa 40 per braccio) nella porzione di Fase 2 e 381 soggetti adulti/anziani (disegno 1:1:1; 127 pazienti in ciascun braccio) nella porzione di Fase 3.

Il prodotto medicinale sperimentale - Selinexor (KPT-330) 20 mg - è formulato come 20 compresse rivestite di pellicola per somministrazione orale.

Per Selinexor vengono presentati un IMPD completo (IMPD versione 7.0 – Marzo 2019) e la Investigator Brochure versione 9.

Per quanto riguarda i produttori dei prodotti farmaceutici elencati nell'IMPD v. 7.0, va sottolineato che le seguenti strutture:

- Clinigen (CMS), Germania.
- Clinigen West Byfleet, Regno Unito.

non sono coinvolte in nessuna attività produttiva del Selinexor nell'ambito dello studio XPORT- DLBCL-030.

Si allegano alla domanda le autorizzazioni alla produzione e/o importazione ed i certificati GMP dei produttori coinvolti.

Il trattamento Rituximab-Gemcitabina-Desametasone-Platinum (R-GDP) sarà fornito centralmente dal Promotore.

- Rituximab 500 mg concentrato per soluzione per infusione (titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione: Roche Registration GmbH) sarà reperito in Germania, rietichettato e quindi rilasciato da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland.

- Gemcitabina 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione (titolare della autorizzazione alla commercializzazione: Hospira UK Ltd) sarà reperito nel Regno Unito, rietichettato e quindi rilasciato da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland.
- Desametasone 4 mg compresse (titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione: Krka dd Novo mesto) sarà reperito in Bulgaria, rietichettato e quindi rilasciato da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland
- Cisplatino 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione (titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione: Accord Healthcare Limited) sarà reperito nel Regno Unito, rietichettato e quindi rilasciato da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland

Si inviano i Riassunti delle Caratteristiche del prodotto (SmPCs) e le etichette in accordo con l'EU GMP Annex 13.

In aggiunta a questi farmaci, il protocollo prevede l'uso di altri IMP, rappresentati dai seguenti farmaci:

- Gemcitabina 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione;
- Desametasone soluzione per iniezione.
- Carboplatino infusione endovenosa.

Sarà lasciata alla discrezione dei Centri partecipanti la decisione se utilizzare la gemcitabina 38 mg/ml e le compresse di desametasone 4 mg, o se sostituirle con gemcitabina 100 mg/ml e/o desametasone soluzione per iniezione.

Se i Centri preferiscono utilizzare gemcitabina 100 mg/ml e/o desametasone in soluzione per iniezione, i Centri utilizzeranno ciò che è disponibile e commercializzato nel loro paese e Karyopharm si impegna a rimborsare i relativi costi.

Il carboplatino infusione intravenosa dovrà essere utilizzato (al posto del cisplatino) in caso di insufficienza renale, quando confermato da una riduzione della clearance della creatinina dei soggetti partecipanti.

Anche in questo caso, i Centri utilizzeranno ciò che è disponibile e commercializzato nel loro paese e Karyopharm si impegna a rimborsare i relativi costi.

In accordo con la *"Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1) (2010/C 82/01)"*, paragrafo 57, si allegano alla domanda le relative SmPC.

I trattamenti di sostegno come da Protocollo (par. 6.7.1) sono considerati Non-IMP (NIMP), e sono da utilizzare come terapia preventiva per minimizzare la comparsa delle reazioni avverse attese, in accordo con la *"Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'Non Investigational Medicinal Products' (NIMPs) (rev. 1, March 2011)"*.

ANTIEMETICI:

- Ondansetron (Aurobindo Pharma Limited) 8 mg compresse disperdibili orali, usate per minimizzare la nausea, saranno reperite negli Stati Uniti, rietichettate e distribuite ai Centri da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland.
- Aprepitant (EMEND) 80 mg e 125 mg capsule rigide, saranno reperite in Polonia, rietichettate e distri-

buite ai Centri da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland.

- Rolapitant (VARUBI®) compresse 90 saranno reperite negli USA, rietichettate e distribuite ai centri da Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland.

STIMOLANTI DEL MIDOLLO OSSEO:

- Filgrastim (ZARZIO) 48 MU/0.5 ml soluzione per iniezione o infusione in siringhe preconfezionate saranno reperite nel Regno Unito, rietichettate e distribuite ai Centri Almac Craigavon Northern Ireland o Almac Dundalk Ireland

Le relative SmPC per le quattro suddette cure di supporto sono allegate alla presente domanda.

Le etichette in italiano di olanzapina ed ondansetron, e le etichette in inglese di aprepitant e filgrastim "Master English Label Text" (MELT) sono allegate alla presente domanda. Il testo dell'etichetta italiana per aprepitant e filgrastim sarà disponibile in seguito e sarà fornito il prima possibile.

Le altre cure di supporto raccomandate (ad esempio, la normale soluzione salina IV per l'idratazione) sono menzionate nel protocollo senza essere ancorate ad un particolare prodotto.

Come indicato in base alle sopramenzionate linee-guida NIMP (pagina 9), le informazioni sono semplicemente menzionate in questa lettera di intenti senza necessità di ulteriore documentazione di supporto.

Si prega di notare che nel modulo EudraCT sono inclusi due siti responsabili del rilascio degli IMP finali.

Almac Craigavon Irlanda del Nord (Regno Unito) in realtà fungerà da sito di rilascio del QP fino a quando sarà consentito dalle leggi / regolamenti in vigore, per essere poi sostituito da Almac Dundalk Irlanda.

In accordo con le richieste della "*Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1) (2010/C 82/01)*", si fa presente che:

- i. non è disponibile alcun Parere Scientifico relativo allo studio o all'IMP da parte della Agenzia Europea del Farmaco o da parte della Autorità Competente nazionale di uno Stato membro o di un paese terzo,
- ii. lo studio non fa parte di un piano di indagine pediatrica (PIP),
- iii. le informazioni di sicurezza di riferimento per Selinexor sono contenute nella Sezione 7 della Investigator's Brochure versione 9 allegata. Le informazioni di sicurezza di riferimento per gli IMP R-GDP sono contenute nel paragrafo "Effetti indesiderati" delle rispettive SmPC;
- iv. si conferma che gli studi di tossicologia preclinica in GLP inviati a sostegno della richiesta di sperimentazione clinica sono stati condotti in conformità con le linee guida e i principi dei test dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) e che sono stati condotti in paesi che hanno implementato il sistema di accettazione reciproca dei dati (MAD) dell'OCSE.

LISTA DEI CENTRI ITALIANI

I seguenti centri Italiani parteciperanno allo studio.

CENTRO COORDINATORE

- Prof. Antonio Pinto, Istituto Nazionale dei Tumori, Fondazione G. Pascale IRCCS, Via Mariano Sem-mola 4, I-80131 Napoli. Tel: 0039-081-5903397; Fax: 0039-081-5903396; email: a.pinto@istitutotumori.na.it.

CENTRO SATELLITI

- Prof. Guido Gini, AOU Ospedali Riuniti-Università Politecnica delle Marche Clinica di Ematologia, Via Conca 71, I-60126 Ancona. Tel: 0039-071-5964562; Fax: 0039-071-5964235; email: guido.gini@ospedaliriuniti.marche.it
- Prof. Pier Luigi Zinzani, AOU Policlinico S.Orsola Malpighi di Bologna, University di Bologna, Via Massarenti 9, I-40138 Bologna. Tel: 0039-051-2143650; Fax: 0039-051-2143650; email: pierluigi.zinzani@unibo.it.
- Dr. Elsa Pennese, Dipartimento di Oncologia-Ematologia, UOSD Centro Diagnosi e Terapia Dei Linfomi, P.O. Spirito Santo, Via Fonte Romana 8, I-65124 Pescara. Tel: 0039-347-3079075; Fax: 0039-347-3079075 ; email: elsapennese@gmail.com.
- Prof. Gianluca Gaidano, AOU Maggiore della Carità SCDU Ematologia, Corso Mazzini 18, I-28100 Novara. Tel: 0039-321-3732194; Fax: 0039-321-3732194; email: gianluca.gaidano@med.uniupo.it.
- Prof. Stefan Hohaus, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Largo Agostino Gemelli, I-00168 Roma. Tel: 0039-06-30154180; Fax: 0039-06-30154180; email: stefan.hohaus@unicatt.it.
- Dr. Federica Cavallo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Genova 3, I-10126 Torino. Tel: 0039-011-6334264; Fax: 0039-011-6334264; email: f.cavallo@unito.it.
- Dr. Caterina Patti, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello, Via Trabucco 180, I-90146 Palermo. Tel: 0039-091-7802037; Fax: 0039-091-7802037; email: k.patti@ospedaliriunitipalermo.it.
- Dr. Ferdinando Frigeri, UOC Ematologia ad Indirizzo Oncologico, AORN "Sant'Anna e San Sebastiano", Via F. Palasciano, I-81100 Caserta. Tel: 0039-0823-232192; Fax: 0039-0823-232192; email: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it.

LISTA DELLE STRUTTURE TECNICHE COINVOLTE

Le seguenti strutture tecniche saranno coinvolte nello studio.

- | | |
|--|--|
| • Argint International Clinical Research and Development Services Kft., Boloni Gyorgy u. 22, Budapest, H-1021 Hungary (CRO); | CRO: project management, monitoring and submissions to Competent Authority and Ethics Committees |
| • Labconnect, 2304 Silverdale Drive, Suite 100, Johnson City, TN 37601, USA. | Centralized laboratory |
| • Intana Bioscience GmbH, Lochhamer Str, 29a, Planegg / Martinsried, D-82152 Germany. | XOP1 analysis (pharmacodynamics) |
| • Interpace, Meadows Office Complex, 201 Route 17 North 2 nd floor, Rutherford, NJ 07070, USA. | Tissue samples analysis (FISH / IHC) |
| • Intrinsic, 580 Main St. #210, Bolton, MA 01740, USA. | Medical image analysis (CT / MRI) |

- AIT, 7840 Innovation Boulevard, Indianapolis, IN 46278, USA. Pharmacokinetics
- eClinical Solutions, 603 West Street, Mansfield, MA 02048, USA. Data management / eCRF
- 4G Clinical, 370 Washington Street, Wellesley, MA 02481, USA. IWRS / IVRS
- DrugDev Inc., 1170 Devon Park Drive, Suite 900, Wayne, PA 09087, USA.. Site payments
- Pharmaceutical Product Development, LLC (PPD), Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GQ, United Kingdom. Management di contracts with sites
- Pharmaceutical Product Development, LLC (PPD), Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GQ, United Kingdom. SUSAR reporting

Confidando nell'autorizzazione della sperimentazione clinica, restiamo a disposizione per ogni ulteriore domanda o chiarimento.

Distinti saluti,

Budapest, 04 Settembre 2020

Dr. Giacomo Spignoli

ARGINT INTERNATIONAL Clinical Research & Development Services Kft

1021 Bölöni György utca 22, Budapest (Hungary)

Mob: +39-328-9395163;

Email: giacomo.spignoli@precisionformedicine.com



LISTA DEI DOCUMENTI SOTTOMESSI

1. PROTOCOLLO DI STUDIO, DOCUMENTI RELATIVI E LETTERA DI DELEGA

- 1.1. Protocollo di Studio Clinico, Versione 4.0 del 20-Ago-2020.
- 1.2. Sinossi Italiano del Protocollo di Studio, Versione 4.0 del 20-Ago-2020.
- 1.3. EudraCT number ricevuto per del 10-Feb-2020.
- 1.4. Lista dei Centri Italiani partecipanti del 17-Apr-2020.
- 1.5. Lettera di delega da Karyopharm a Argint International del 30-Mar-2020.
- 1.6. Lettera di delega da Argint International a Dr. Giacomo Spignoli del 17-Apr-2020.
- 1.7. Lista delle Autorità Competenti coinvolte e relative decisioni del 25-Ago-2020.
- 1.8. Lista degli studi attivi con lo stesso IMP del 25-Ago-2020.

2. DOCUMENTI RELATIVI AI PAZIENTI

- 2.1. Modulo di Consenso Informato (ICF), Versione del 31-Ago-2020;
- 2.2. FACT-Lym Questionnaire, Versione 4 del 12-Gen-2010;
- 2.3. Tessera del Paziente, Versione 1.0 del 30-Mar-2020;
- 2.4. Lettera per il Medico di Base Versione 3.0 del 26-Ago-2020.

3. INVESTIGATOR'S BROCHURE ED ETICHETTE

- 3.1. Investigator's Brochure del Selinexor, Versione 9 del 13-Ago-2019;
- 3.2. Etichetta di Cisplatin cartone del 05-Apr-2020;
- 3.3. Etichetta di Cisplatin fiala del 05-Apr-2020;
- 3.4. Etichetta di Desametasone blister del 05-Apr-2020;
- 3.5. Etichetta di Desametasone cartone del 05-Apr-2020;
- 3.6. Etichetta di Gemcitabine cartone del 16-Giu-2020;
- 3.7. Etichetta di Gemcitabine fiala del 05-May-2020;
- 3.8. Etichetta di Rituximab cartone del 16-Lug-2020;
- 3.9. Etichetta di Rituximab fiala del 05-Apr-2020;
- 3.10. Etichetta di Selinexor wallet DB del 05-Apr-2020;
- 3.11. Etichetta di Selinexor wallet del 05-Apr-2020.

6. DOCUMENTI CENTRO SPECIFICI

- 6.1. CV dello Sperimentatore Principale;
- 6.2. Pagina firma del protocollo v4.0;
- 6.3. Dichiarazione sul conflitto di interessi (Appendice 15);
- 6.4. Proposta di contratto di sperimentazione clinica (CTA);
- 6.5. Ricevuta di pagamento del CE del 21-Giu-2020.

7. ASSICURAZIONE

- 7.1. Certificato assicurativo del 22-Apr-2020;
- 7.2. Polizza assicurativa del 22-Apr-2020.

8. eCRF – SCHEDA RACCOLTA DATI

9. **CTA Form (Appendice 5).**

**NICOLA
CANTORE**

C = IT

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

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Versione CTA valutata

1.0

A.1.1 Note

A.1.2 Numero EudraCT

2020-000605-84

A.2 Titolo completo della sperimentazione

Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL).

A.3 Codice del protocollo

XPORT-DLBCL-030

A.3.1 Versione del protocollo

4.0

A.3.2 Data del protocollo

20/08/2020

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)

B.1 Denominazione del CE

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD CE150128

B.2 Nome del Presidente

NICOLA

B.2.1 Cognome del Presidente

CANTORE

B.3 Indirizzo del CE

AZIENDA OSPEDALIERA S. GIUSEPPE MOSCATI DI AVELLINO- C/DA AMORETTA CITTÀ
OSPEDALIERA - PAL.UFFICI

B.4 Numero di telefono

0825203025

B.5 Numero di fax

0825203083

B.6 E-mail

comitatoeticoav@gmail.com

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)**C.1 Nome**

Ferdinando

C.2 Cognome

Frigieri

C.3 Centro clinico

A.O. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA 150907

C.4 Indirizzo del centro clinico

Via F. Palasciano

C.5 Reparto

UOC Ematologia ad Indirizzo Oncologico

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA**D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta**

20/09/2020

D.2 Modulo di domanda (Appendice 5)**D.3 Documentazione riportata nella lista di controllo del modulo di domanda****E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO****E.1 Riferimenti del parere****E.1.1 Numero di registro**

66/20

E.1.2 Data della seduta

07/10/2020

E.2 Accettazione del parere unicoSi No **E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)****E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004**NA Si No **E.3 Rifiuto del parere unico**Si No **E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore (ove applicabile)****E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espresso**Si No **E.5 Modifiche alla formulazione del consenso informato (ove applicabile)****E.5.1 specificare****E.6 Sperimentazione da condurre presso**Si No **E.6.1 Stessa struttura**Si No **E.6.2 Altra struttura****E.7 Numero di pazienti previsto nel centro**

NA

F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL RILASCIO DEL PARERE UNICO**F.1 Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole (testo libero)**

NA

G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (SI PUO' SELEZIONARE PIU' DI UN'OPZIONE)G.1 Protocollo G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato G.3 Aspetti etici G.4 Dati clinici G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia G.6 Polizza assicurativa G.7 Fattibilita' locale G.8 Altro G.8.1 Specificare **H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO (TESTO LIBERO)**

H.1 Descrizione delle motivazioni del CE Collaboratore che hanno determinato il rifiuto del parere unico o la revoca dell'accettazione del parere unico (testo libero)

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO**I.1 Data della seduta**

07/04/2021

I.2 Numero del registro dei pareri del CE

1551

I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche

Vincenzo Rocco - Clinico

Americo Zotti - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

Franco Mascia - Clinico

Bruno D'Agostino - Farmacologo

Antonio Gasparo - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

Mario Domenico Rossi - Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti

Nicola Cantore - Clinico

Fiore Carpenito - Medico di medicina generale territoriale

Vincenzo Luciani - Medico di medicina generale territoriale

Maria Caterina Turco - Biostatistico

Annamaria Tamburrino - Farmacista del servizio sanitario regionale

Anna Dello Stritto - Farmacista del servizio sanitario regionale

Domenico Tartaglia - Farmacista del servizio sanitario regionale

Luciana Giannelli - Farmacista del servizio sanitario regionale

Vincenzo Castaldo - Direttore sanitario o suo sostituto permanente

Giorgio Silvestri - Esperto in materia giuridica e assicurativa

Gianluca Marino - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

NICOLA ACONE - Clinico

Nicola Guarente - Clinico

Raffaele Marfella - Clinico

Elziario Varricchio - Pediatra

Domenico Del Forno - Esperto in bioetica

Federica Addabbo - Ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata

I.5 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio

DR.SSA CARMEN SEMENTA, DR.SSA ANNA MARIA CAIAZZA, DR. CLAUDIO NAPOLI

I.6 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile)**I.7 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile)****L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO****L.1.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere****L.1.2 Verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. ____**

26

L.1.3 su n. ____

26

L.1.4 Nome

NICOLA

L.1.5 Cognome

CANTORE

L.1.6 Data

08/04/2021

L.2.1 Firma**L.2.2 Allega file**Sì No

DOCUMENTAZIONE	
Documentazione	
Nome File:	COMPONENTI SEDUTA 7-4-2021.pdf

**NICOLA
CANTORE**

C = IT

**COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE E AD AIFA DELLA DECISIONE
COMITATO ETICO RELATIVA ALL'EMENDAMENTO SOSTANZIALE**

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT

2020-000605-84

A.2 Titolo completo della sperimentazione

Studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (R-GDP) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario (RR DLBCL).

A.3 Codice di identificazione del protocollo promotore

XPORT-DLBCL-030

A.4 Versione del protocollo promotore

4.0

A.5 Data del protocollo promotore

20/08/2020

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO

B.1 Denominazione del CE

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

B.2 Nome del Presidente

NICOLA

B.3 Cognome del Presidente

CANTORE

B.4 Indirizzo del CE

AZIENDA OSPEDALIERA S. GIUSEPPE MOSCATI DI AVELLINO- C/DÀ AMORETTA CITTÀ
OSPEDALIERA - PAL.UFFICI

B.5 Numero di telefono

0825203025

B.6 Numero di fax

0825203083

B.7 E-mail

comitatoeticoav@gmail.com



C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE			
C.1 Nome	Ferdinando		
C.2 Cognome	Frigeri		
C.3 Centro clinico	AORN "Sant'Anna e San Sebastiano"		
C.4 Indirizzo del centro clinico	Via F. Palasciano 1 - 81100 Caserta		
C.5 Reparto	UOC Ematologia ad Indirizzo Oncologico		
D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA			
D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta	05/03/2021		
D.2 Domanda di emendamento (Appendice 9) specificare:			
D.2.1 Codice emendamento	Emendamento Sostanziale #01 del 5 Marzo 2021		
D.2.2 Versione emendamento	Emendamento Sostanziale #01 del 5 Marzo 2021		
D.2.3 Data emendamento	05/03/2021		
D.3 Modulo della domanda iniziale modificato (appendice 5)	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO			
E.1 Parere favorevole	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E.2 Parere non favorevole	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E.3 Sperimentazione da condurre presso:			
E.3.1 Stessa struttura	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
E.3.2 Altra struttura	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
F. ASPETTI PARTICOLARI DELL'EMENDAMENTO CONSIDERATI DAL CE NEL PROCESSO DI VALUTAZIONE			
F.1 Aspetti particolari dell'emendamento considerati dal CE nel processo di valutazione	NO		
G. MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO.			
G.1 Protocollo	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
G.3 Aspetti etici	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
G.4 Dati clinici	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
G.6 Polizza assicurativa	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
G.7 Fattibilità locale	Si	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Altro, specificare			

H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DELL'EMENDAMENTO.**H.1 Descrizione delle motivazioni del CE che hanno determinato il rifiuto dell'emendamento.****I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO****I.1 Data della seduta**

16/06/2021

I.2 Numero del registro dei pareri del CE

1226

I.3 Componenti del CE e qualifiche

VEDI ELENCO ALLEGATO

I.4 Componenti del CE presenti e qualifiche

VEDI ELENCO ALLEGATO

I.4.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri ex officio

DR.SSA CARMEN SEMENTA, DR.SSA ANNA MARIA CAIAZZO, PROF.CLAUDIO NAPOLI, DR. VINCENZO CASTALDO

I.5 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile)**I.6 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile)****L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO**

Tenuto conto di eventuali osservazioni ricevute dai comitati etici collaboratori

SÌ

Il Comitato Etico ha espresso il parere unico:

SÌ

L.1.1 su n. _____

28

L.1 Il comitato etico ha espresso il parere sull'emendamento sostanziale verificata la sussistenza del numero legale

26

L.2 Nome

NICOLA

L.3 Cognome

CANTORE

L.4 Data

17/06/2021

L.6 Firma**L.6 Allega file:**Sì No **DOCUMENTAZIONE****Documentazione**

Nome File:

COMPONENTI SEDUTA 16-06-2021.pdf



SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI DI TIPO COMMERCIALE

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE
E DEL DIRETTORE DELL'UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA**

***Per ulteriori informazioni consultare la segreteria del Comitato
Etico e il Portale della Ricerca Clinica dell'AIFA***

<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco>

**MODULISTICA A CURA DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE
E DEL DIRETTORE DELL'UNITÀ OPERATIVA COINVOLTA**

Titolo dello studio e codice protocollo: "A phase 2/3 Multicentric" XPORT-DLBCL-030

Numero EudraCT: 2020-000605-84

Promotore dello studio: Karyopharm Therapeutics INC

Unità Operativa Coinvolta: Ematologia ad Indirizzo Oncologico

Direttore dell'Unità Operativa: Dott. Ferdinando Frigeri

Sperimentatore Responsabile della sperimentazione: Dott. Ferdinando Frigeri

Tel: 0823232192.....Fax.....e-mail: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it

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

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

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza

Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore dell'Unità Operativa

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

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

Corrispettivo a paziente proposto dal Promotore	18124€
N° pazienti previsti nel centro	5-10

Personale coinvolto presso la struttura/U.O. proponente

Elencare, per ogni qualifica, il numero di persone coinvolte (si intende personale dipendente e non, medico e non)

- Co-Sperimentatore/i 7
- Infermiere/i 4
- Data manager 1
-

Altre strutture/U.O coinvolte nell'esecuzione dello studio

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

Struttura/U.O. coinvolta	Attività svolta
1 ... UOC Diagnostica per immagini	2 TAC/Paziente/Anno
2 ... UOC Cardiologia	1 ECG/Paziente, 1 Ecocardio/paziente
3 ... UOC Patologia Clinica	Analisi di routine ad ogni ciclo/Paziente; 2 conservazione siero/paziente
...	

Studio in regime:

- Ambulatoriale

SI NO

- di Ricovero (in DH)

SI NO

Prestazioni studio specifiche:

Vengono svolte prestazioni che non fanno parte di una normale gestione del paziente con la patologia in studio (o del normale follow up) ma sono eseguite, come tipologia della prestazione o come frequenza, ai fini specifici dello studio (es. ricoveri, visite, esami strumentali o di laboratorio)? SI NO

Se sì, elencarle di seguito (in alternativa è possibile evidenziare le suddette prestazioni direttamente nella flow-chart dello studio da allegare a questo documento):

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

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

Materiali/attrezzature/servizi necessari per lo svolgimento dello studio

È previsto l'utilizzo di materiali e/o attrezzature necessari allo studio attualmente non disponibili presso il centro? SÌ NO

Se sì, elencarli di seguito:

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

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

Coinvolgimento della Farmacia

Lo studio prevede il coinvolgimento diretto della Farmacia? **SÌ** NO

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

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

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

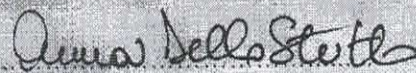
La disponibilità ad effettuare le attività suindicate è stata preventivamente concordata direttamente con la Farmacia? **SÌ** NO

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

SEZIONE A CURA DEL FARMACISTA RESPONSABILE DELLA PRODUZIONE (se applicabile)

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

Il Farmacista Responsabile



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

PREVISIONE IMPIEGO CORRISPETTIVO	
PREVISIONE DI RIPARTIZIONE DEL CORRISPETTIVO COMPLESSIVO (Ripartizione del corrispettivo a disposizione della UOC proponente che corrisponde al 60% del totale, come da delibera 223 del 18/11/2019 – Regolamento sperimentazioni cliniche)	IMPORTO COMPLESSIVO (EURO) 18124/paziente
	VALORE PERCENTUALE
COMPENSI AL PERSONALE MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA <i>(specificare il/i nominativo/i del personale interessato)</i>	
COMPENSI AL PERSONALE NON MEDICO COINVOLTO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	
ATTIVAZIONE DI CONTRATTI/BORSE DI STUDIO	40
ACQUISIZIONE DI BENI E SERVIZI <i>(specificare)</i>	
ACQUISIZIONE DI ATTREZZATURE <i>(specificare la tipologia, es. sanitarie, arredi, informatiche)</i> Informatiche (hardware e software)	10
CONGRESSI, CORSI DI AGGIORNAMENTO, ALTRE INIZIATIVE DI FORMAZIONE	10
ALTRO <i>(specificare)</i> Progetti incentivanti per il personale delle UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico e di Diagnostica per Immagini	40
TOTALE	100%

Sperimentazione clinica di medicinale con Promotore di tipo Profit

Sezione C: Modulo relativo al coinvolgimento del personale di assistenza (escluso il personale medico)

Per l'espletamento del presente studio deve essere coinvolto personale dell'Assistenza?

Sì NO

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

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

2. Servizi/Sezioni coinvolti.....

3. Il coinvolgimento è relativo a:

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

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

(es: 3 prelievi/di, 1 radiografia/settimana, 5 centrifughe di provette/di, somministrazione di farmaci sperimentali, somministrazione farmaci, rilevazione parametri)
1 pelievo/ciclo; 1 somministrazione farmaci/ciclo; 1 rilevazione parametri/ciclo; 2 TAC/anno-----

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

Se NO quante persone saranno coinvolte?

6. Le attività richieste sono svolte

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

7. Durata prevista del coinvolgimento.....

SEZIONE A CURA DEL COORDINATORE INFERMIERISTICO/TECNICO

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

Il/Il Coordinatore/i della/e U.O. coinvolte

F. De Luca

Sezione D: Assunzione di responsabilità a cura dello Sperimentatore Responsabile dello studio e del Direttore dell'Unità Operativa

Il sottoscritto Sperimentatore Responsabile e il sottoscritto Direttore dell'Unità Operativa coinvolta nello studio dichiarano, sotto la propria responsabilità, che:

- visti i criteri per l'arruolamento dei pazienti previsti dal presente protocollo, essi non confliggono con i criteri di arruolamento di altri protocolli attivati presso l'Unità Operativa;
- il personale coinvolto (sperimentatore principale e collaboratori) è competente ed idoneo;
- l'Unità Operativa presso cui si svolge la ricerca è appropriata;
- la conduzione della sperimentazione non ostacolerà la pratica assistenziale;
- lo studio verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti;
- ai soggetti che parteciperanno allo studio, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie, inclusi i potenziali rischi correlati alla sperimentazione;
- l'inclusione del paziente nello studio sarà registrata sulla cartella clinica o su altro documento ufficiale, unitamente alla documentazione del consenso informato;
- si assicurerà che ogni emendamento o qualsiasi altra modifica al protocollo che si dovesse verificare nel corso dello studio, rilevante per la conduzione dello stesso, verrà inoltrato al Comitato Etico da parte del Promotore;
- comunicherà ogni evento avverso serio al Promotore secondo normativa vigente o secondo quanto indicato nel protocollo di studio;
- ai fini del monitoraggio e degli adempimenti amministrativi, verrà comunicato al Comitato Etico l'inizio e la fine dello studio nonché inviato, almeno annualmente, il rapporto scritto sull'avanzamento dello studio e verranno forniti, se richiesto dal Comitato Etico, rapporti ad interim sullo stato di avanzamento dello studio;
- la documentazione inerente lo studio verrà conservata in conformità a quanto stabilito dalle Norme di Buona Pratica Clinica e alle normative vigenti;
- la ricezione del medicinale sperimentale utilizzato per lo studio avverrà attraverso la farmacia della struttura sanitaria e, successivamente, il medicinale stesso verrà conservato presso il centro sperimentale separatamente dagli altri farmaci;
- non sussistono vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati dello studio nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e, non appena disponibile, verrà inviata copia della relazione finale e/o della pubblicazione inerente;
- la convenzione economica sarà stipulata tra e (se applicabile);
- lo studio verrà avviato soltanto dopo aver ricevuto formale comunicazione di parere favorevole del Comitato Etico.

Data. 21/06/2021

Firma dello Sperimentatore Responsabile

Ferdinando Fiij

Firma del Direttore dell'Unità Operativa
(se applicabile Direttore Universitario DAS)

Ferdinando Fiij

CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI "STUDIO DI FASE 2/3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO SU RITUXIMAB-GEMCITABINA-DESAMETASONE-PLATINO (R-GDP) CON O SENZA SELINEXOR IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B RECIDIVANTE/REFRATTARIO (RR DLBCL) "

TRA

Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta, (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via F. Palasciano - 81100 - Caserta C.F. e P. IVA n. 2201130610, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Gaetano Gubitosa, in qualità di Direttore Generale,

E

Karyopharm Therapeutics, Inc., con sede legale in 85 Wells Avenue, Newton, MA, USA C.F. 26-3931704, in persona del Legale Rappresentante Ran Frenkel, in qualità di Executive Vice President and Chief Development Officer (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"/"Sponsor")

In caso di sperimentazione internazionale e stipulazione da parte dell'affiliata locale di azienda farmaceutica multinazionale

Karyopharm Europe GmbH, con sede legale in Monaco, Germania C.F. e P.IVA n. DE297307547, in persona del Legale Rappresentante, Ran Frenkel in qualità di Managing Director (d'ora innanzi denominata "Società"), che in forza di delega/mandato 20141015 agisce in nome e per conto/in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione'

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS

"A PHASE 2/3, MULTICENTER RANDOMIZED STUDY OF RITUXIMAB-GEMCITABINE-DEXAMETHASONE-PLATINUM (R-GDP) WITH OR WITHOUT SELINEXOR IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (RR DLBCL)"

BETWEEN

Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta, (hereinafter the "Entity"), headquartered in Via F. Palasciano - 81100 - Caserta, tax code and VAT no. 2201130610, through its Legal Representative Dr. Gaetano Gubitosa, in the capacity of General Director

AND

Karyopharm Therapeutics, Inc., headquartered in 85 Wells Avenue, Newton, MA, USA, Tax ID number 26-3931704, as Legal Representative Ran Frenkel, as Executive Vice President and Chief Development Officer, (hereinafter the "Sponsor")

For international trials and contracts made by the local branch of a multinational pharmaceutical company

Karyopharm Europe GmbH, headquartered in München, Germany tax code and VAT no. DE297307547, as Legal Representative, Ran Frenkel as Managing Director (hereinafter the "Company"), which by virtue of the authority/mandate 20141015 is acting in the name and on behalf of/in its own name and on behalf of the trial Sponsor

hereinafter individually/collectively "the Party/the Parties"



A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

Premesso che:

- è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: " **STUDIO DI FASE 2/3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO SU RITUXIMAB-GEMCITABINA-DESAMETASONE-PLATINO (R-GDP) CON O SENZA SELINEXOR IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B RECIDIVANTE/REFRATTARIO (RR DLBCL)** " (di seguito "Sperimentazione" o "Studio"), avente ad oggetto il Protocollo XPORT-DLBCL-030 versione n. 4.0 del 20 agosto 2020 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2020-000605-84 presso UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico dell'Ente, sotto la responsabilità del Dott. Ferdinando Frigeri, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico (di seguito "Centro di sperimentazione");
- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza il Dott. Jatin Shah. Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all'Ente;
- il Centro Sperimentale possiede le competenze tecniche e scientifiche per la Sperimentazione ed è struttura adeguata alla conduzione della sperimentazione nel rispetto della normativa vigente;
- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte della Sperimentazione sotto la supervisione dello Sperimentatore Principale (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione della Sperimentazione in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compresa l'assenza

Whereas:

- the Sponsor is interested in conducting the clinical trial entitled: "**A PHASE 2/3, MULTICENTER RANDOMIZED STUDY OF RITUXIMAB-GEMCITABINE-DEXAMETHASONE-PLATINUM (R-GDP) WITH OR WITHOUT SELINEXOR IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (RR DLBCL)**" (the "Trial" or the "Study"), relating to the Protocol XPORT-DLBCL-030 version no. 4.0 of 20 August 2020 as amended, duly approved (the "Protocol"), EudraCT code no. 2020-000605-84 at UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico of the Entity, under the responsibility of Dr. Ferdinando Frigeri, as the Scientific Responsible of the trial covered by this Agreement (the "Principal Investigator"), at UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico (the "Trial Centre");
- the Sponsor has appointed Dr. Jatin Shah as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity;
- the Trial Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Trial and is a suitable facility for the trial to be conducted in accordance with the applicable regulations;
- the Investigator and the healthcare staff playing any part in the Trial under the supervision of the Principal Investigator (the "Co-investigators") are qualified to conduct the Trial in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements and have no conflict of

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

Page 2 of 46

CTA-UOC AORN-Frigeri-1202-030

<p>di conflitto di interessi con il Promotore, nel rispetto della normativa vigente;</p> <ul style="list-style-type: none"> - salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre la Sperimentazione esclusivamente presso le proprie strutture; - l'Ente è dotato di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo; - il Promotore ha presentato ad AIFA (di seguito "Autorità Competente"), in virtù del D. L. n. 158 del 13 settembre 2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. n. 189 del 8 novembre 2012, nei termini previsti dalla normativa, la domanda di autorizzazione allo svolgimento della Sperimentazione; - ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 7 ottobre 2020, il Promotore/CRO ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione della Sperimentazione da parte del Comitato Etico IRCCS Pascale, Comitato Etico Coordinatore della Sperimentazione per l'Italia e in data 7 aprile 2021 il Comitato Etico competente ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione, accettando il Parere Unico favorevole di cui sopra; - ai sensi del D.M. del 14 luglio 2009, il Promotore ha stipulato la polizza assicurativa come meglio precisato al successivo art.7 del presente Contratto. <p>Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:</p> <p style="text-align: center;">Art. 1 - Premesse</p> <p>1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla</p>	<p>interest with the Sponsor as required by the current regulations;</p> <ul style="list-style-type: none"> - except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Trial on its own facilities; - the Entity has the equipment necessary to execute the Trial in accordance with the Protocol; - the Sponsor filed, by the legal deadline, an application for authorisation of the Trial with AIFA ("the Competent Authority") by virtue of Italian Legislative Decree no. 158 of 13 September 2012 ("Balduzzi Decree"), converted by Law no. 189 of 8 November 2012; - pursuant to Article 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, on 7 October 2020, the Sponsor/CRO obtained the Single Opinion in favour of the execution of the Trial from the Ethics Committee IRCCS Pascale, Coordinating Ethics Committee for the Trial in Italy, on 7 April 2021 the competent Ethics Committee expressed its opinion in favour of the conduct of the Trial by accepting the favourable Single Opinion mentioned above; - in accordance with Ministerial Decree of 14 July 2009 the Sponsor took out an insurance policy as described further in Article 7 below. <p style="text-align: center;">Now therefore, in consideration of the foregoing, it is hereby agreed as follows:</p> <p style="text-align: center;">Art. 1 – Recitals</p> <p>1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – and all the annexes</p>
---	---

protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore affida all'Ente l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti nella Sperimentazione.

2.3 La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nella Dichiarazione di Istanbul del 2008, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello Studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nella Sperimentazione, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte

including the budget (Annex A) and the data protection glossary (Annex B) form an integral and substantial part of this Agreement.

Art. 2 – Subject of the agreement

2.1 The Sponsor hereby entrusts the Entity with the execution of the Trial under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.

2.2 The Trial is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and the Competent Authority in conformity with the laws applicable to clinical drugs trials and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Trial in any capacity.

2.3 The Trial shall also be conducted in accordance with the principles of the Convention on Human Rights and Biomedicine, the updated version of the Helsinki Declaration, the 2008 Istanbul Declaration, the current rules of good clinical practice, and in accordance with the applicable laws on transparency, anti-corruption and the current data protection regulations.

2.4 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.

2.5 The Sponsor and the Principal Investigator have an obligation to protect patients' safety and, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the Study (interruption of treatment for patients already enrolled in the Trial or interruption of the enrolment of new patients),

del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo Studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 3 soggetti, con il limite del numero massimo di 492 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

2.7 L'Ente e il Promotore conserveranno la documentazione inerente la Sperimentazione (fascicolo permanente "trial master file") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Ente si impegna, alla data del presente Contratto, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Ente e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro Sperimentale l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (solo se richiesto). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.8 L'Ente e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a

even without the necessary approval of the Ethics Committee and the Competent Authority, subject to the Sponsor's obligation to inform the Ethics Committee and the Competent Authority immediately as well as the Study patients of any new events, the measures taken, and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws.

2.6 As the Trial involves the competitive enrolment of patients, the Entity expects to include approximately 3 patients, with a global maximum of 492 patients eligible for the Trial, and limited to the terms provided for by the Sponsor.

The enrolment period may be changed depending on the national or international trend in enrolment. When the total number of patients permitted for the entire Trial has been reached, the inclusion of further patients will be closed automatically, regardless of the number of patients enrolled at the Entity, apart from patients who have already provided their consent to take part in the Trial, unless the patients themselves withdraw their consent. The Sponsor will adequately and promptly notify the Entity accordingly.

2.7 The Entity and the Sponsor will keep the Trial documentation (the "Trial Master File") for the period of time specified in the applicable laws. The Entity agrees, as of the date of this Agreement, to keep the documentation for a period of seven years (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Sponsor is obligated to inform the Trial Centre of the expiry of the mandatory conservation period (only if requested). At the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period.

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

CTA-UOC /

MARCA DA BOLLO
Ministero dell'Economia e delle Finanze
Agenzia Entrate
€16,00
SEDICI/00
00021399 0000308E WDOGED01
00134843 24/03/2021 08:39:22
4578-00088 E583EC9C20AC643
IDENTIFICATIVO : 01202037741456
0 1 20 203774 145 6

conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente la Sperimentazione riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Ente e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27001 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Ente potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.9 Il Promotore, l'Ente e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Ente stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi alla presente Sperimentazione, che sia qualificato per la conduzione della Sperimentazione, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non

2.8 The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of digitalisation (or dematerialisation) to conserve the documentation. Regardless of whether or not the archived Trial documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) No. 679/2016, the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said Regulation (EU) No. 679/2016 and shall carry out any security checks as required by ISO 27001 as amended to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.

2.9 The Sponsor, the Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and by the Competent Authority.

Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators

3.1 The Principal Investigator shall be supported in the execution of the Trial by the healthcare and non-healthcare personnel and by any contractors engaged by the Entity, as appointed by the Entity and operating under its responsibility for all aspects pertaining to this Trial, who are qualified to conduct the Trial, and who have previously received adequate training as provided for in the applicable laws, by the Sponsor and who have declared their

rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito della Sperimentazione svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.3 Il presente Contratto intercorre tra Promotore e l'Ente. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Ente, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Ente coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.

3.4 In relazione alla Sperimentazione oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Ente dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Ente deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Ente garantisce che il nuovo sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto

willingness to take part in the Trial (the Co-investigators). Without affecting the foregoing, the definition of "Investigators" does not include any medical or non-medical personnel who perform proprietary institutional activities in the context of the Trial (for example hospital pharmacists who prepare the trial drugs).

3.2 The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on clinical drug trials.

3.3 This Agreement is made between the Sponsor and the Entity. The Sponsor is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator and the Co-investigators, and is thus indemnified in respect of any claim that the personnel of the Entity involved in the study may make in relation to the Trial.

3.4 In relation to the Trial, the Principal Investigator and the Co-investigators may not receive any direct or indirect compensation from the Sponsor, nor have any contact or dealings with the Sponsor or relations of any kind that are not of a technical or scientific nature.

3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor in writing and indicate the name of a replacement. The named replacement must be approved by the Sponsor and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new principal investigator is qualified to continue the Trial, that they will accept the terms and conditions of this Agreement and that they will agree to respect the Protocol when executing the Trial. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Sponsor shall carry out the necessary trial activities.

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NCRD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

Page 7 of 46

CTA-UOC AORN-Frigeri-1202-030

dall'Ente oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 6.

3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D.Lgs. n.196 del 30 Giugno 2003, così come modificato dal D.Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018). Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 10.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore e al Comitato Etico in merito all'andamento della Sperimentazione e comunicare tempestivamente al Promotore l'eventuale verificarsi di eventi avversi e eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello Studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo della sperimentazione, dalle norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche di medicinali.

In deroga a quanto sopra, lo Sperimentatore principale, entro ventiquattro (24) ore da tale evento, notificherà al Promotore qualsiasi (a) deviazione dal Protocollo necessaria per proteggere la sicurezza, i diritti o il benessere dei soggetti dello Studio arruolati nello Studio, (b) evento avverso serio che si verifichi in un soggetto dello Studio.

If the Sponsor does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 6.

3.6 Before starting the Trial, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative in accordance with the current laws on clinical trials, and also in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the Italian enacting laws (legislative decree 196 of 30 June 2003 as amended by legislative decree 101 of 10 August 2018).

Consent shall also be provided for the processing of personal data in accordance with the current Italian and EC laws on data protection as amended, and as outlined in Article 10 below.

3.7 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor and to the Ethics Committee in relation to the progress of the Trial and shall promptly inform the Sponsor of any adverse events and serious adverse events, subject to any other obligations to report to the Ethics Committee in accordance with current regulations, plus any other clinical information that is relevant to the Study and indicated in the Protocol (e.g: pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Trial, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice (GCP) and the laws applicable to pharmacovigilance and clinical drugs trials.

Notwithstanding the above, Principal Investigator will, within twenty-four (24) hours from such occurrence, notify Sponsor of any (a) deviations from the Protocol necessary to

3.8 L'Ente garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento della Sperimentazione secondo i più elevati standard di diligenza.

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo della sperimentazione.

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore entro i termini previsti dal Protocollo della Sperimentazione.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Ente e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi da Promotore e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

3.8.4 L'Ente e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro di sperimentazione UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico da parte del personale del Promotore e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione.

3.9 L'Ente avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente

protect the safety, rights or welfare of Study Subjects enrolled in the Study, (b) serious adverse event which occurs to a Study Subject.

3.8 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Trial in accordance with the highest standards of diligence.

3.8.1 The Principal Investigator shall keep all of the Case Report Forms (CRF), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the trial and with the applicable regulations, in printed or digital form and in any case they shall be delivered promptly in accordance with the GCP, by the date indicated in the trial Protocol.

3.8.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor by the date indicated in the Trial Protocol.

3.8.3 To verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor and inspections by the Competent Authorities, including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.

3.8.4 The Entity and the Principal Investigator, having been informed sufficiently in advance, shall allow the correct execution of the monitoring and auditing at the Trial Centre UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico by the Sponsor and by the Competent Authority, such activities to be carried out to guarantee the proper execution of the Trial.

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sguelgia

CTA-UOC



comunichi all'Ente un avviso di ispezione/audit relativo alla Sperimentazione e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Ente autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/audit.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Ente.

3.11 L'Ente o il Promotore garantiscono che i campioni biologici (sangue, urine, saliva ecc.) dei pazienti coinvolti nella Sperimentazione di cui al presente Contratto saranno utilizzati esclusivamente per la Sperimentazione oggetto del presente Contratto, secondo le previsioni del Protocollo, del consenso informato e della vigente normativa. L'eventuale conservazione e successivo utilizzo sono vincolati all'acquisizione di uno specifico consenso informato da parte del paziente (o del genitore/tutore legale), al parere favorevole del Comitato Etico, nei limiti e con le garanzie previste dalle norme vigenti e dalle linee di indirizzo di cui all'art. 1 del D. Lgs 14 maggio 2018 n. 52.

Art. 4 - Medicinale Sperimentale

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti di KPT-330 (Selinexor) il "Medicinale Sperimentale" gratuitamente in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I.

Le quantità dei Medicinali Sperimentali devono essere adeguate alla numerosità della casistica trattata.

4.2 Il Promotore si impegna a rendere disponibile il Medicinale Sperimentale oggetto della Sperimentazione al termine della Sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto una risposta clinica favorevole per i

3.9 The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection or audit in relation to the Trial and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorise the Sponsor to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the audit or inspection.

3.10 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.

3.11 The Entity or the Sponsor guarantees that the biological samples (blood, urine, saliva etc.) that may be collected from patients undergoing the Trial as per current Agreement shall only be used for the purposes of the Trial in accordance with the provisions of the Protocol, the informed consent, and of the current regulations. Any conservation and subsequent use are subject to the acquisition of specific informed consent from the patient (or the parent/legal guardian), to the favourable opinion of the Ethics Committee in accordance with the limits and guarantees provided for in the current regulations and guidelines referred to in Article 1 of legislative decree 52 of 14 May 2018.

Art. 4 - Trial Drug.

4.1 The Sponsor shall provide the Entity, free of charge and for the duration of the Trial, with the necessary and sufficient quantities of KPT-330 (Selinexor) the "Trial Drug" free of charge, in accordance with Ministerial Decree of 21 December 2007, Annex 1, para. 3 Table I.

The quantities of the Trial Drug need to be adequate for the number of cases being treated.

4.2 The Sponsor shall make available the Trial Drug for the Trial after conclusion of the Trial, beyond the observation period, for any patients who have obtained a favourable clinical

quali si ritenga opportuno, in base al giudizio clinico, proseguire fino a quando il farmaco non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica.

4.3 Il Medicinale Sperimentale deve essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell'Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.

4.4 Il Medicinale Sperimentale dovrà essere munito di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di Protocollo, Sperimentatore principale e Centro di sperimentazione).

4.5 L'Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare il Medicinale Sperimentale fornito dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L'Ente non deve trasferire o cedere a terzi il Medicinale Sperimentale fornito dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

4.6 I Medicinali Sperimentali scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

Art. 5 - Corrispettivo

5.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 18.124,00 per paziente e (complessivi € 54.372,00 per n. 3 pazienti),

response and for whom, based on a clinical assessment, it is considered appropriate to continue until the drug is available through the ordinary dispensing channels, in order to ensure continuity of treatment.

4.3 The Trial Drug shall be sent by the Sponsor to the Pharmacy of the Entity, which will record them, store them appropriately and deliver them to the Principal Investigator in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations.

4.4 The Trial Drug shall be accompanied by an adequate transport note addressed to the Pharmacy, describing the type of drug, the quantity, batch, storage requirements, expiry date and references to the Trial (Protocol code, Principal Investigator, and Trial Centre).

4.5 The Entity and the Principal Investigator shall use the Trial Drug supplied by the Sponsor exclusively in the context of, and to conduct the Trial. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Trial Drug supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.

4.6 All the expired or otherwise unusable Trial Drugs or those that have not been used on conclusion of the Trial will be collected by the Sponsor (or its representative) and will subsequently be disposed of at the Sponsor's expense.

Art. 5 – Remuneration

5.1 The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose treatment has been completed according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Trial and the costs to cover all the related activities, is €18.124,00 per patient (a total of € 54.372,00for3 patients) as specified in more detail in the Budget annexed (in Annex A, Part 1).

come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

5.2 Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.

5.3 Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A, richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

5.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

5.5 Il Promotore provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche,

5.2 The Sponsor will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.

The above amount will be paid at the intervals indicated in the Budget (Annex A), on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol, and in the presence of the duly completed CRF/eCRF duly compiled and validated by the Sponsor based on the activities carried out.

5.3 All the laboratory/instrument tests indicated in Annex A, required by the Protocol and approved by the Ethics Committee, will not burden the Entity as they will be carried out centrally.

All the laboratory/instrument tests and any other services or additional activities not covered by the price agreed per eligible patient, and requested by the Sponsor as approved by the Ethics Committee and Competent Authority and as detailed in Annex A (Part 2), shall be reimbursed and invoiced by the Sponsor in addition to the price paid for each eligible patient.

5.4 The Entity will not receive any remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to clinical drug trials. The Entity will have no right to receive any remuneration for any patient enrolled after notification of interruption and/or conclusion of the Trial by the Sponsor, or any number beyond the maximum number of patients stipulated under the terms of this Agreement, if not agreed with the Sponsor.

5.5 The Sponsor shall also reimburse the Entity with all the additional costs of medical/diagnostic activities, including hospital admissions, which are not provided for in the Protocol or amendments to the Protocol, and which are not already covered by the above

compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in Sperimentazione che ha subito un evento avverso o un evento avverso serio come risultato diretto del trattamento con il Medicinale Sperimentale in conformità con il Protocollo o in seguito a esami o campioni come descritti nel Protocollo, che non siano attribuibili a negligenza, dolo intenzionale o negligenza medica da parte dell'Ente o del personale sanitario coinvolto nello Studio o al mancato rispetto delle normative applicabili. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

5.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

5.7 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

payments, if such activities are essential for the proper clinical treatment of a patient undergoing the Trial that has experienced an adverse event or serious adverse event as a direct result of treatment with the Trial Drug in accordance with the Protocol, or following testing or sampling as described in the Protocol, which is not attributable to the negligence, intentional misconduct, or medical malpractice of the Entity, or the healthcare staff involved in the Trial, or their failure to comply with applicable regulations. The reimbursement will only be paid on condition that such activities and costs have been promptly communicated, with justification, and have been documented in writing to the Sponsor and approved in writing by the Sponsor, and provided that the patient's personal data is communicated in anonymized form.

5.6 If, during the Trial, it is necessary to increase the financial support to the Entity, the Sponsor may supplement this Agreement by authorising the appropriate increase to the attached Budget.

5.7 The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the patients in the Trial, which the Sponsor is obligated to pay for.

Art. 6 - Duration, termination and cancellation

6.1 This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("Effective Date") and



A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sguelgia

Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione

6.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione della Sperimentazione presso l'Ente, così come previsto nel Protocollo, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti. Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a seguito del rilascio di formale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente.

6.2 L'Ente si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore. Qualora la situazione sopra indicata riguardi la CRO, il Promotore sarà tenuto a subentrarle e proseguire l'attività, qualora non procuri l'intervento di un'altra CRO, approvata dall'Ente, in sostituzione di quella divenuta insolvente;
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.

6.3 Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Ente di detta comunicazione.

shall remain in force until conclusion of the Trial at the Entity, as provided for in the Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.

Without affecting the foregoing provision this Agreement shall remain in full force and effect following the issue of formal authorisation by the Competent Authority.

6.2 The Entity may terminate this Agreement in writing with notice of 30 days, sent to the Sponsor by registered post or certified email, in the following cases:

- - insolvency of the Sponsor, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor. If the situation indicated above relates to the CRO, the Sponsor is obligated to take over from the CRO and to continue the activities, unless the intervention of another CRO – approved by the Entity – is obtained to replace the insolvent CRO;
- - the sale of all or part of the assets of the Sponsor to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors.

The notice will take effect from the time when the Sponsor receives the above communication.

6.3 The Sponsor, in accordance with Article 1373 (paragraph 2) of the Italian Civil Code, may terminate this Agreement at any time for justifiable reasons by sending 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication.

The termination by the Sponsor will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor will pay the Entity all the documented, non-revocable

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Ente alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore corrisponderà all'Ente tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione (ove applicabile, incluse le spese sostenute dall'Ente nei confronti dei pazienti-partecipanti), nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Ente nel corso della Sperimentazione e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

6.4 Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Ente i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

6.5 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

6.6 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

6.7 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Ente,

expenses it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Trial (*where applicable*, including the costs incurred by the Entity towards the patients/participants) and all the payments accruing up until that time.

In the case of early termination the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Trial and also thereafter, if deriving from or related to the Trial.

6.4 Either Party to this Agreement may interrupt the Trial at any time with immediate effect, in accordance with the provisions of Article 2 paragraph 5, if it has a valid, documentable reason to consider that its continuation could pose an unacceptable risk to patients' health and safety. If the Trial is interrupted, the Sponsor will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.

6.5 It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.

6.6 This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its principal obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.

The provisions of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.

6.7 If this Agreement is terminated for reasons not due to breach of contract by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the expenses incurred in relation to the Trial prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services in proportion to the activities completed up until the time of

questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per la Sperimentazione prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Ente si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

6.8 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 7 - Copertura assicurativa

7.1 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. SYB19949781A18, con la Compagnia Lloyd's Insurance Company S.A.) per la responsabilità civile verso terzi, a copertura del rischio di eventuali danni derivanti ai pazienti dalla partecipazione alla Sperimentazione, secondo quanto previsto dal D.M. 14 luglio 2009). La polizza assicurativa è stata ritenuta dal Comitato Etico rispettosa dei termini di legge e adeguatamente tutelante i soggetti coinvolti nella Sperimentazione.

7.2 Fatte salve le previsioni della L. 8 Marzo 2017, n. 24, la copertura assicurativa fornita dal Promotore è garantita rispetto alle ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Sperimentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro sperimentale dell'Ente.

7.3 Il Promotore si fa carico delle conseguenze connesse a eventuali inadeguatezze, anche sopravvenute, della copertura assicurativa in argomento.

7.4 Il Promotore in particolare, nel caso in cui intenda recedere dal Contratto, garantisce che la società assicuratrice assicuri in ogni caso la

termination. The Entity shall repay the Sponsor any amounts already paid in relation to activities that were not completed.

6.8 In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, and continuity of treatment shall be guaranteed if considered clinically necessary.

Art. 7 - Insurance cover

7.1 The Sponsor confirms that it has taken out a third party liability insurance policy (no. SYB19949781A18, with the insurer Lloyd's Insurance Company S.A.) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009). The Ethics Committee considers that the insurance policy complies with the provisions of the law and adequately protects the patients taking part in the Trial.

7.2 Subject to the provisions of law no. 24 of 8 March 2017, the insurance coverage provided by the Sponsor is guaranteed with regard to the civil liability of the Sponsor, the healthcare facility at which the Trial will take place, the Principal Investigator, and the other investigators involved at the Entity's Trial Centre.

7.3 The Sponsor is liable for any consequences resulting from any present or future deficiencies in the insurance cover mentioned above.

7.4 In particular, in the event that the Sponsor intends to withdraw from the Agreement, the Sponsor warrants that the insurer shall in all cases guarantee the cover of the patients already included in the Trial also during the continuation of the Trial, in accordance with Article 2 para. III of M.D. of 17/07/09.

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

Page 16 of 46

CTA-UOC AORN-Frigeri-1202-030

copertura dei soggetti già inclusi nello Studio clinico anche per il prosieguo della Sperimentazione ai sensi dell'art. 2 comma III del D.M. 17/07/09.

7.5 L'Ente è tenuto a comunicare l'esistenza di coperture assicurative MEDMAL (sia a copertura dell'Ente, che del personale medico che ha somministrato il farmaco), ai sensi dell'articolo 1910 codice civile.

Art. 8 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

8.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello Studio anche qualora negativi.

8.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati della Sperimentazione stessa.

8.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, trattati ai sensi dell'art. 10, e i risultati di questa, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso della Sperimentazione, l'Ente e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

8.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

8.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

7.5 The Entity is required to disclose the existence of MEDMAL policies (to cover the Entity and the medical staff administering the drug) in accordance with article 1910 of the Italian Civil Code.

Art. 8 - Final report, ownership and use of results

8.1 The Sponsor will publish the results of the Study even if the results are negative.

8.2 The sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Trial to the Principal Investigator and Ethics Committee by the legal deadline.

8.3 All the data deriving from the execution of the Trial and in pursuit of its objectives, processed in accordance with Article 10, and the results of the Trial, is the exclusive property of the Sponsor.

If the Sponsor takes action to file an application for a patent relating to inventions obtained during the course of the Trial, the Entity and the Principal Investigator shall provide all the assistance and documentary support necessary for that purpose.

8.4 The Parties acknowledge that each will remain the owners of the industrial and intellectual property rights to their background knowledge and to the knowledge developed or obtained during the Trial, regardless and independently of the conduct of the Trial and its objectives (*sideground knowledge*).

8.5 The provisions of this article will remain valid and binding even after termination or cancellation of this Agreement.

Art. 9 - Secrecy and dissemination of data

9.1 By signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia



Art. 9 Segretezza e Diffusione dei dati

9.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, L'Ente si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dal Promotore e/o sviluppato nel corso della Sperimentazione e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, il Promotore terrà indenne e manleverà l'Ente da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale sperimentale messo a disposizione dall'Ente, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la

contained in the documentation and trial materials provided to the Sponsor and/or developed during the course of the Trial and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

The Sponsor also represents and warrants as follows:

(i) the Commercial Secrets of the Sponsor have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Sponsor– any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(ii) Therefore, the Sponsor shall indemnify the Entity in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

In turn, by signing this Agreement, the Sponsor undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and trial materials provided to the Entity, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code, and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to its own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

The Entity also represents and warrants as follows:

loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Ente inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(iii) i Segreti Commerciali dell'Ente sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Ente noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(iv) Pertanto, l'Ente terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

9.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione e all'adeguata comunicazione dei risultati della Sperimentazione ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 18 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione della Sperimentazione.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

9.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di

(iii) the Commercial Secrets of the Entity have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Entity – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(iv) Therefore, the Entity shall indemnify the Sponsor in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

9.2 The Parties are obligated to adequately and accurately disclose and publish the results of the Trial and to adequately disclose the results of the Trial to the patients taking part and to the patients' representatives. Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor is required to publish the results of the Trial even if negative, as soon as they become available from all the participating Centres and in any case no more than 18 months after conclusion of the Trial.

Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Trial obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.

9.3 To ensure that the data processing is correct and accurate, the Principal Investigator will send the Sponsor a copy of the document to be presented or published, at least 60 days before it is presented or published. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript within which to suggest amendments to the Principal Investigator. If issues arise in relation

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Squeglia

presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

9.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

9.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 18 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di una sperimentazione multicentrica ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 18 mesi dalla fine della Sperimentazione multicentrica, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati

to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patents or the protection of intellectual property, the Sponsor will review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator shall agree to carry out the amendments suggested by the Sponsor, or to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, but only if necessary to protect the confidentiality of the personal data and information and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.

9.4 The Sponsor acknowledge that they do not have the right to request the deletion of the information contained in the document and may not modify its contents, except where such requests and amendments are necessary for the purposes of scientific validity, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.

9.5 The Sponsor may, for the purposes of presenting a patent application and if necessary, ask the Principal Investigator to delay the publication or presentation of the document by a further 90 days.

The Principal Investigator may not publish the data of his or her own Centre until such time as all the results of the Trial have been published in full or for at least 18 months from conclusion of the Trial, its interruption or early termination.

If a publication containing the results of a multi-centre trial, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 18 months from the end of the multi-centre Trial, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this article.

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

Page 20 of 46

CTA-UOC AORN-Frigeri-1202-030

ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

9.6 Sintesi. Il Promotore ha il diritto di presentare i risultati riepilogativi dello Studio a qualsiasi persona o entità e di utilizzare in altro modo tali dati, come ritiene appropriato.

Art. 10 - Protezione dei dati personali

10.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Indagine clinica, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

10.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità della Sperimentazione devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell'Allegato B.

10.3 L'Ente e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 17 del RGPD.

10.4 Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti alla Sperimentazione e loro *stakeholders*; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità della Sperimentazione saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all'art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie "particolari" di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all'art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza,

9.6 Summaries. Sponsor shall have the right to present summarized results of the Study to any person or entity and otherwise use such data, as it deems appropriate.

Art. 10 - Data protection

10.1 In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the clinical Trial in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016, and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the "Data Protection Laws").

10.2 The terms used in this article, in this Agreement, in the informed consent documents and in any other documents used for the purposes of the Trial shall be construed and utilised in accordance with the meanings given in Annex B.

10.3 The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 17 of the GDPR.

10.4 For the purposes of the Trial, personal data relating to the following categories of data subject will be processed: persons taking part in the Trial and their stakeholders; persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Trial, the following types of personal data will be processed: the data referred to in article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, sexual preferences and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy,

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sguela

CTA-UOC



pertinenza e necessità di cui all'art.5, paragrafo 1 del RGPD.

10.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l'adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

10.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità della Sperimentazione rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

10.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall'Ente quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell'art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell'art. 2 quaterdecies del Codice.

10.8 Lo Sperimentatore principale, quando prescritto, deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio la Sperimentazione (includere le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell'ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa alla Sperimentazione così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell'ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR.

10.5 The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU that do not offer the same level of data protection as is guaranteed in Europe. In such a case Sponsor is responsible for taking all the measures necessary to guarantee an adequate level of data protection.

10.6 The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for the purposes of the Trial will comply with the principles in place to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.

10.7 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 of the Code.

10.8 Where required, the Principal Investigator shall provide clear, complete information to all patients before the Trial starts (also before the preliminary phases or screening) to all patients, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, all patients must be informed that the national and international authorities and the Ethics Committee may, in connection with the monitoring, checking and control of the Trial, have access to the related documentation and also to the original healthcare records of the patient, and that the data may also be accessed by the monitors and auditors in connection with their respective duties.

10.9 After the patient has been duly informed the Principal Investigator shall obtain the consent form for participation in the Trial and

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

10.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione alla Sperimentazione, anche al trattamento dei dati. L'Ente è responsabile della conservazione di tale documento.

10.10 Qualora una Parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

Art. 11 - Modifiche

11.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

11.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 12 - Disciplina anti-corrruzione

12.1 L'Ente e il Promotore si impegnano a rispettare la normativa anticorrruzione applicabile in Italia.

12.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Ente e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e

also the consent to the processing of personal data. The Entity is responsible for keeping the consent forms.

10.10 If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without affecting the Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.

Art. 11- Amendments

11.1 This Agreement and its annexes/addendums together with the Protocol, which form an integral part hereof, constitute the entire agreement between the Parties.

11.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in an addendum to this Agreement and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.

Art. 12 - Anti- corruption provisions

12.1 The Entity and the Sponsor will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.

12.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, that it covers the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian law as mentioned above, and will collaborate with the Sponsor's personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting

il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

12.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Ente dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

12.4 L'Ente e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra Parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

12.5 La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

12.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 13 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

13.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte. Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.

12.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan.

12.4 The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.

12.5 The CRO and the Sponsor may disclose the terms of this Agreement or any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.

12.6 The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.

Art. 13 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting

13.1 This Agreement is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Agreement to any third party without the prior consent of the other Party.

Each Party will allow the other Party to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to an affiliated company or to a third party, on condition that the transferee accepts all the terms and conditions herein. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.

13.2 In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall be necessary. However the Entity is required to duly inform the Sponsor of its change of name.

13.2 In caso di cambio di denominazione dell'Ente non si renderà necessario l'emendamento al presente Contratto. L'Ente sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore tale cambio di denominazione.

Art. 14 - Oneri fiscali

14.1 Il presente Contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art. 2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26 ottobre 1972 e n. 642 e s.m.i. e verrà assoggettato a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro approvato con D.P.R. 26 aprile 1986 n. 131.

Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

14.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali saranno fatturate fuori campo IVA, per mancanza del presupposto della territorialità.

Art. 15 Legge regolatrice e Foro competente

15.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

15.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro di Napoli, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

Art. 16 – Generale

16.1 Forza maggiore. Nessuna delle Parti sarà responsabile per il mancato adempimento dei propri obblighi ai sensi del presente Contratto se tale mancato adempimento è causato da una contingenza al di fuori del ragionevole controllo di tale Parte, inclusi, a titolo esemplificativo ma

Art. 14 - Fiscal obligation

14.1 This Agreement is drawn up in legal paper pursuant to Article 2 of the Tariff (part I) of the stamp duty referred to in Presidential Decree October 26, 1972 and no. 642 and subsequent amendments and will be subject to registration only in case of use pursuant to Article 5, second paragraph, T.U. of the provisions concerning the registration tax approved with Presidential Decree 26 April 1986 no. 131.

The duty stamp is charged to the Sponsor.

14.2 Pursuant to Article 7B of Italian Presidential Decree 633/1972 and its subsequent modifications, the contractual services will be invoiced without VAT, as the local establishment requirement does not apply.

Art. 15 – Governing law and forum

15.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.

15.2 The court of Naples shall have sole jurisdiction in respect of any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, subject to the Parties' undertaking to attempt an extrajudicial conciliation before referring the matter to the court.

Art. 16 – General

16.1 Force Majeure. Neither Party shall be liable for the failure to perform its obligations under this Agreement if such failure is occasioned by a contingency beyond such Party's reasonable control, including, but not limited to, strikes or other labor disturbances, lockouts, riots, wars, pandemics, fires, floods, or storms (a "Force Majeure Event"). A Party claiming a right to excused performance under this section shall immediately notify the other Party in writing to the extent of its inability to perform, which notice shall specify the Force

Dea

Ministero dell'Economia e delle Finanze
Agenzia Entrate
MARCA DA BOLLO
€16,00
SEDCI/00
00021399 0000308E WDOGED01
00134756 24/03/2021 08:31:55
4578-00088 A1252FC7C485D54F
IDENTIFICATIVO : 01202037742322
0 1 20 203774 232 2

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

non esaustivo, scioperi o altre agitazioni di lavoro, blocchi, disordini, guerre, pandemie, incendi, inondazioni o tempeste (un "Evento di Forza Maggiore"). Una Parte che rivendica il diritto a un'esecuzione giustificata ai sensi della presente sezione informerà immediatamente l'altra Parte per iscritto nella misura della sua incapacità di eseguire, la quale comunicazione dovrà specificare l'Evento di Forza Maggiore che impedisce tale prestazione. La Parte inadempiente dovrà compiere sforzi commercialmente ragionevoli per evitare o rimuovere la causa dell'Evento di Forza Maggiore e riprendere prontamente l'esecuzione ai sensi del Contratto alla cessazione dell'Evento di Forza Maggiore. Nel caso in cui un Evento di Forza Maggiore causi un ritardo che si protragga per più di tre (3) mesi, ciascuna Parte può, senza incorrere in alcuna responsabilità nei confronti dell'altra, risolvere il presente Contratto promulgato immediatamente mediante comunicazione scritta all'altra Parte.

16.2 Informativa finanziaria. L'Ente deve far sì che lo Sperimentatore principale e tutti i co-sperimentatori impiegati nell'esecuzione dello Studio completino le informazioni finanziarie nella forma richiesta dal Promotore e aggiornino le informazioni durante lo Studio o per un (1) anno successivo.

16.3 Invalidità. Nel caso in cui l'attuazione di una qualsiasi delle disposizioni del presente Contratto presenti un rischio sostanziale di imposizione di sanzioni legali o se una qualsiasi disposizione del presente Contratto viene ritenuta non valida, illegale o non applicabile in qualsiasi giurisdizione, le Parti negozieranno prontamente in buona fede una disposizione lecita, valida e applicabile che sia quanto più simile possibile alla disposizione non valida dando efficacia ai benefici e agli oneri futuri che gravano sulle Parti e che elimini il rischio, se esiste, dell'imposizione di sanzioni legali. Le restanti disposizioni del presente Contratto rimarranno vincolanti per le Parti.

16.4 Avvisi. In ogni caso in cui qualsiasi notifica o altra comunicazione sia richiesta o consentita,

Majeure Event that prevents such performance. The Party failing to perform shall use commercially reasonable efforts to avoid or remove the cause of the Force Majeure Event and shall resume performance under the Agreement promptly upon the cessation of the Force Majeure Event. In the event a Force Majeure Event causes a delay that continues for more than three (3) months, either Party may, without incurring liability to the other, terminate this Agreement promulgated thereunder immediately by written notice to the other Party.

16.2 Financial Disclosure. The Entity shall cause the Principal Investigator and any sub-investigators employed in the performance of the Study to complete financial disclosures in such form as requested by Sponsor and update the information during the Study or for one (1) year thereafter.

16.3 Severability. In the event the implementation of any of the provisions of this Agreement presents a material risk of imposition of legal sanctions, or if any provision of this Agreement is held invalid, illegal, or unenforceable in any jurisdiction, the Parties shall promptly negotiate in good faith a lawful, valid and enforceable provision that is as similar in terms to the invalid provision as may be possible while giving effect to the future benefits and burdens accruing to the Parties hereunder and which removes the risk, if any, of the imposition of legal sanctions. The remaining provisions of this Agreement shall remain binding on the Parties hereto.

16.4 Notices. In any case where any notice or other communication is required or permitted to be given hereunder, such notice or communication shall be in writing and sent by overnight express or registered or certified mail (with return receipt requested) or via electronic mail (email), with read receipt requested and

tale notifica o comunicazione deve essere in forma scritta e inviata per posta espressa o registrata o raccomandata (con ricevuta di ritorno) o via posta elettronica (e-mail), con ricevuta di lettura e confermata dalle parti e deve essere inviata ai seguenti indirizzi (o qualsiasi altro indirizzo che ciascuna Parte può designare di volta in volta per iscritto):

Se al Promotore:
Karyopharm Therapeutics Inc.
85 Wells Avenue
Newton MA 02459
Attenzione: General Counsel

Con copia a:
Karyopharm Therapeutics Inc.
85 Wells Avenue
Newton MA 02459
Attenzione: Chief Development Operations Officer
Telefono: (857) 302-2252

E:
Karyopharm Europe GmbH
Franziska-Bilek-Weg 9
80339 München, Germany
Attenzione: Executive Vice President, Worldwide Clinical Development

Se all'Ente:
Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Via Ferdinando Palasciano snc
81100 Caserta


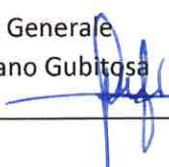



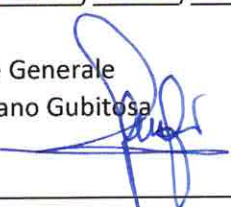
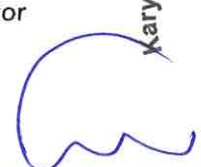
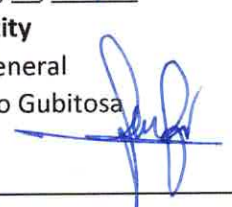
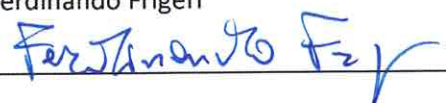

confirmed by the parties and shall be sent to the following addresses (or such other address as either Party may designate from time to time in writing):

If to Sponsor:
Karyopharm Therapeutics Inc.
85 Wells Avenue
Newton MA 02459
Attention: General Counsel

With a copy to:
Karyopharm Therapeutics Inc.
85 Wells Avenue
Newton MA 02459
Attention: Chief Development Operations Officer
Telephone: (857) 302-2252

And:
Karyopharm Europe GmbH
Franziska-Bilek-Weg 9
80339 München, Germany
Attn: Executive Vice President, Worldwide Clinical Development

If to Entity:
Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
Via Ferdinando Palasciano snc
81100 Caserta

<p><u>Newton, MA, USA</u>, li <u>29/4/2021</u></p> <p>Per il Promotore: Il Managing Director Dott. Ran Frenkel</p> <p>Firma </p> <p>Caserta, li <u>17/05/21</u></p> <p>Per l'Ente Il Direttore Generale Dott. Gaetano Gubitosa</p> <p>Firma </p>	<p><u>Newton, MA, USA</u>, li <u>29/4/2021</u></p> <p>For the Sponsor: Managing Director Dr. Ran Frenkel</p> <p>Signature </p> <p>Caserta, <u>17/05/21</u></p> <p>For the Entity Director-General Dr. Gaetano Gubitosa</p> <p>Signature </p>
<p>Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile</p> <p>The Parties confirm that every part of this Agreement has been accepted and therefore the provisions of Article 1341 of the Italian Civil Code will not apply.</p>	
<p><u>Newton, MA, USA</u>, li <u>29/4/2021</u></p> <p>Per il Promotore: Il Managing Director Dott. Ran Frenkel</p> <p>Firma </p> <p>Caserta, li <u>17/05/21</u></p> <p>Per l'Ente Il Direttore Generale Dott. Gaetano Gubitosa</p> <p>Firma </p>	<p><u>Newton, MA, USA</u>, li <u>29/4/2021</u></p> <p>For the Sponsor: Managing Director Dr. Ran Frenkel</p> <p>Signature </p> <p>Caserta, <u>17/05/21</u></p> <p>For the Entity Director-General Dr. Gaetano Gubitosa</p> <p>Signature </p>
<p>Per presa visione e accettazione</p> <p>Lo Sperimentatore Principale</p> <p>Dott. Ferdinando Frigeri</p> <p>Firma </p>	<p>Read and acknowledged</p> <p>Principal Investigator</p> <p>Dr. Ferdinando Frigeri</p> <p>Signature </p>

**ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA
CONVENZIONE ECONOMICA**

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

**A1. Estremi di riferimento della
Sperimentazione**

- Titolo Protocollo “**STUDIO DI FASE 2/3, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO SU RITUXIMAB-GEMCITABINA-DESAMETASONE-PLATINO (R-GDP) CON O SENZA SELINEXOR IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B RECIDIVANTE/REFRATTARIO (RR DLBCL)**”,

Numero Eudract 2020-000605-84,
Fase dello studio 2/3,
Codice Protocollo, XPORT-DLBCL-030
Versione n. 4.0 del 20 agosto 2020,
Promotore Karyopharm Therapeutics, Inc., 85 Wells Avenue, Newton, MA, USA, C.F. n. 26-3931704, in persona del Legale Rappresentante Ran Frenkel, in qualità di Executive Vice President and Chief Development Officer,
Sperimentatore Principale Dr. Ferdinando Frigeri - UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico

- Numero di pazienti previsti a livello internazionale 492 e nel centro 3. Arruolamento competitivo
- Durata dello studio: Fine Studio Dicembre 2025

A2. Oneri e compensi

**Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per
paziente incluso nello Studio**

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Fornitura del Medicinale Sperimentale e
- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 18.124,00.
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente

**ANNEX A - BUDGET
ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT**

Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.

A1. Reference information for the Trial

- Title of Protocol “**A PHASE 2/3, MULTICENTER RANDOMIZED STUDY OF RITUXIMAB-GEMCITABINE-DEXAMETHASONE-PLATINUM (R-GDP) WITH OR WITHOUT SELINEXOR IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (RR DLBCL)**”,

- Eudract number 2020-000605-84,
- Study phase 2/3,
- Protocol code XPORT-DLBCL-030, version no. 4.0 of 20 August 2020,
- Sponsor Karyopharm Therapeutics, Inc., 85 Wells Avenue, Newton, MA, USA, Tax ID number 26-3931704, as Legal Representative Ran Frenkel, as Executive Vice President and Chief Development Officer,
- Principal Investigator Dr. Ferdinando Frigeri - UOC di Ematologia ad Indirizzo Oncologico
- Number of patients expected at international 492 and centre level 3. Competitive enrolment
- Duration of study: End of Study December 2025.

A2. Costs and payments

**Part 1 - Fixed costs and payment per
patient included in the Study**

Include, by way of example, the following items:

- Supply of the Trial Drug.
- Gross payment per patient included in the study: € 18.124,00.



0.1.20.203774.233.3

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NCRD

Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sguiglia

<p>arruolato – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall’Ente per la sperimentazione¹): € 18.124,00.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tutti i costi rimborsabili relativi allo Studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello Studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN. <p>A 3. Copertura assicurativa: -<i>Prevista</i>, indicare gli estremi (n. polizza SYB19949781A18, con la Compagnia Lloyd’s Insurance Company</p> <p>A4. Liquidazione e fatture</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il compenso deve essere liquidato entro 45 giorni dalla ricezione della fattura. - La fattura deve essere essa con cadenza prevista trimestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore. 	<ul style="list-style-type: none"> - Payment per trial Centre for each completed patient (Payment for enrolled patient - company overheads - all the costs incurred by the Entity for the trial²): € 18.124,00. - All the reimbursable costs of the Study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service. <p>A 3. Insurance cover:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Required</i>, give details (policy number SYB19949781A18, with the Company Lloyd’s Insurance Company S.A. <p>A4. Liquidation and invoices</p> <ul style="list-style-type: none"> - The payment must be made within 45 days from receipt of the invoice. - The invoice must be issued at the required intervals quarterly based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor.
--	--

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

² • general admin costs, costs incurred by the Pharmacy service in managing the Trial drug(s).

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia

ALLEGATO A	EXHIBIT A
N. del centro 1202	Site #1202
CONDIZIONI RELATIVE AI COMPENSI E AI PAGAMENTI	COMPENSATION AND PAYMENT TERMS
<p>Come corrispettivo dei servizi resi dall'Ente e dallo Sperimentatore principale in relazione alla conduzione dello Studio, nonché come rimborso delle spese sostenute a tale proposito qui definite, incluse tutte le spese generali e indirette, lo Sponsor acconsente a versare all'Ente gli importi riportati nella presente Convenzione e nel Budget allegato, in base alle tempistiche e alle condizioni eventualmente concordate.</p>	<p>As consideration for performance of the Study by the Entity and the Principal Investigator and as reimbursement for costs of the Study outlined herein, inclusive of all indirect and overhead expenses, Sponsor agrees to pay the Entity in the amounts, at the times and subject to the conditions, if any, set forth herein and in the attached Budget.</p>
<p>Lo Sponsor non sarà tenuto a effettuare pagamenti a favore dello Sperimentatore principale o di un'altra persona fisica o giuridica diversa dall'Ente e coinvolta nella conduzione dello Studio.</p>	<p>Sponsor shall not be liable to make any payments to the Principal Investigator or any other individual or entity, other than the Entity, involved in the conduct of the Study.</p>
<p>Lo Sponsor ha designato DrugDev come responsabile dei pagamenti all'Ente in sua vece.</p>	<p>Sponsor has designated DrugDev to make payments to Entity on Sponsor's behalf.</p>
<p>Prima che possano essere effettuati eventuali pagamenti ai sensi della Convenzione deve essere compilato e firmato un modulo W8.</p>	<p>A completed and signed W8 is required before any payments can be made under the Agreement.</p>
<p>Se lo Sponsor determina che un soggetto dello Studio non ha completato il trattamento ai sensi del Protocollo in assenza di responsabilità dell'Ente o dello Sperimentatore principale, dovrà remunerare l'Ente sulla base delle visite completate presso il centro, in conformità alle somme stabilite nel Budget.</p>	<p>If Sponsor determines that a Study subject failed to complete treatment under the Protocol through no fault of the Entity or the Principal Investigator, Sponsor shall pay Entity based on site visits completed in accordance with the amounts set forth in the Budget.</p>
<p>1. <u>Importo per l'avvio dello Studio.</u> A seguito della stipula del presente Contratto, nonché della compilazione e del ricevimento di tutta la documentazione regolatoria necessaria, ivi inclusa l'approvazione del Comitato etico (CE), lo Sponsor dovrà versare all'Ente un importo non rimborsabile a copertura della totalità delle procedure di avvio dello Studio. L'Ente emetterà una fattura a carico dello Sponsor per l'onorario di avvio</p>	<p>1. <u>Start-up Fee.</u> Sponsor shall pay to Entity a non-refundable, start-up fee covering all start-up preparations upon execution of the Agreement and completion and receipt of all required regulatory documentation, including EC approval. Entity shall invoice Sponsor for the start-up fee in accordance with the Invoiceable Payment procedure outlined below. The start-up fee will be</p>

dello Studio in conformità con la procedura relativa ai Pagamenti fatturabili descritta di seguito. Il pagamento dell'importo per l'avvio dello Studio avverrà entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della relativa fattura.	paid within forty-five (45) days of the receipt of the start-up fee invoice.
2. <u>Arruolamento dei Soggetti dello Studio.</u> L'Ente e/o lo Sperimentatore principale profonderanno ragionevoli sforzi in buona fede al fine di arruolare soggetti dello Studio che soddisfino i requisiti del Protocollo o secondo modalità diversamente stabilite nelle istruzioni scritte fornite dallo Sponsor.	2. <u>Study Subject Enrollment.</u> Entity and/or Principal Investigator shall use its reasonable good faith efforts to enroll Study subjects who meet the requirements of the Protocol or as otherwise set forth in the written instructions provided by the Sponsor.
3. <u>Costi per soggetto - Pagamenti in corso.</u> DrugDev genererà trimestralmente una bozza di fattura in base al programma delle visite, come indicato nel Budget dello Studio, relativa ai soggetti partecipanti allo Studio per i quali lo Sponsor ha ricevuto le Schede Raccolta Dati compilate nel trimestre precedente. La fattura generata verrà inviata per revisione all'Ente che, dopo averla esaminata e approvata, emetterà la propria fattura corrispondente alla bozza fornita da DrugDev.	3. <u>Per subject Costs - Ongoing Payments.</u> DrugDev will generate a draft invoice quarterly according to the visit schedule, as set out in the Study Budget and in respect of subjects participating in the Study for whom Sponsor has received completed Case Report Forms in the preceding quarter. The generated invoice will be sent to the Entity for review. Once reviewed and approved by Entity, Entity will issue its own invoice to match the draft provided by DrugDev.
I pagamenti delle visite sono soggetti alla compilazione da parte dell'Ente delle Schede Raccolta Dati. I dati relativi ai soggetti dello Studio devono essere inseriti nel sistema EDC entro sette (7) giorni lavorativi dall'effettuazione della visita.	The visit payments are conditioned upon Entity's completion of Case Report Forms. Study subject data should be entered into EDC system within seven (7) business days of the Subject's visit.
Lo Sponsor sarà tenuto a corrispondere pagamenti solo per le singole visite dello Studio previste dal Budget. L'Ente riceverà l'80% di ciascun pagamento dovuto, mentre il 20% sarà trattenuto. A seguito di una riconciliazione, gli importi trattenuti e dovuti all'Ente costituiranno il Pagamento finale, fatti salvi i requisiti di cui alla Sezione 12 del presente Allegato B.	Sponsor will be required to pay only for each Study visit as set forth in the Budget. Entity shall receive 80% of each payment due and 20% shall be withheld. Following a reconciliation, amounts withheld and due to Entity shall constitute the Final Payment, subject to the requirements of Section 12 of this Exhibit B.
I pagamenti relativi alle visite dello Studio saranno effettuati entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento della fattura e	Study visits will be paid within forty-five (45) days following receipt of invoice and shall continue as specified above through the Data

<p>proseguiranno, come sopra specificato, fino alla Data di chiusura dei dati e all'esecuzione del Pagamento finale di tutti gli importi dovuti.</p>	<p>Close Out Date and until the Final Payment of all amounts due is made.</p>
<p>4. <u>Rimborso per i Fallimenti allo screening.</u> Per "Fallimento allo screening" si intende un candidato che entra nel processo di screening sulla base dei criteri di idoneità definiti nel Protocollo, firma il Modulo di consenso informato ed è sottoposto a una qualsiasi procedura dello Studio senza poi essere randomizzato o arruolato nello Studio.</p>	<p>4. <u>Screen Failure Reimbursement.</u> A "Screen Failure" is defined as a candidate who enters the screening process based on Protocol defined eligibility criteria, signs the ICF and receives any Study procedure but who is not randomized or enrolled into the Study.</p>
<p>Non verrà effettuato alcun pagamento per i candidati che non soddisfano i criteri di idoneità iniziali per l'ingresso nel processo di screening oppure qualora vi siano deviazioni significative rispetto al Protocollo.</p>	<p>No payment is to be made for candidates who do not meet the initial eligibility criteria to enter the screening process, or where there are significant deviations from the Protocol.</p>
<p>Verrà erogato invece un pagamento per i Fallimenti allo screening purché la ragione del fallimento non potesse essere determinata senza l'esecuzione delle procedure di screening e a condizione che siano state trasmesse le pagine compilate della Scheda Raccolta Dati relative allo screening, unitamente a tutte le ulteriori informazioni eventualmente richieste dallo Sponsor o da un suo incaricato ai fini di un'adeguata documentazione delle procedure di screening.</p>	<p>Screen failures will be paid provided that the reason for the screen fail could not be determined without the screening procedures performed and completed screening CRF pages were submitted along with any additional information, which may be requested by the Sponsor, or its designee to appropriately document the screening procedures.</p>
<p>L'Ente richiederà il pagamento per ogni Fallimento allo screening presentando allo Sponsor una fattura in cui vengano specificati i dati pseudonimizzati del candidato e la data del Fallimento allo screening.</p>	<p>Entity shall request payment for each Screen Failure by submitting an invoice to Sponsor, specifying the candidate's pseudonymized data and the date of the Screen Failure.</p>
<p>Il compenso per i Fallimenti allo screening verrà versato in conformità con il Budget. I pagamenti per eventuali Fallimenti allo screening che superino il limite indicato nel Budget sono soggetti all'approvazione scritta dello Sponsor e devono essere richiesti a quest'ultimo. Se le parti concordano per iscritto (e-mail inclusa) di modificare il numero approvato di pagamenti consentiti nel corso dello Studio per Fallimenti</p>	<p>Payment rate for Screen Failures shall be paid in accordance with the Budget. Payments for any Screen Failures exceeding the limit listed in the Budget are subject to Sponsor's written approval and should be directed to Sponsor. If the parties mutually agree in writing (including email) to change the approved number of allowable Screen Failure payments during the course of the Study, an amendment to this Agreement is not required.</p>



<p>allo screening, non sarà necessario un emendamento al presente Contratto.</p>	
<p>5. <u>Voci fatturabili.</u> Lo Sponsor dovrà altresì farsi carico di eventuali spese aggiuntive dello Studio ("Pagamenti fatturabili"), come indicato nel presente documento, nel Budget allegato o come altrimenti approvato preliminarmente e per iscritto dallo Sponsor. Per richiedere il pagamento di questi costi, l'Ente emetterà fatture dettagliate su base mensile, accompagnate da ricevute o documentazione giustificativa in conformità alle istruzioni di fatturazione sotto riportate. Tutte le fatture verranno pagate entro quarantacinque (45) giorni dal loro ricevimento.</p>	<p>5. <u>Invoiceable Items.</u> Sponsor shall also pay additional Study related expenses ("Invoiceable Payments"), as listed herein, in the attached Budget or as otherwise pre-approved by Sponsor in writing. To request payment of these costs, Entity shall submit itemized invoices monthly, accompanied by appropriate back-up documentation or receipts in accordance with the invoicing instructions below. Invoices will be paid within forty-five (45) days following receipt of invoice.</p>
<p>L'Ente avrà a disposizione un massimo di centoventi (120) giorni a partire dalla Data di chiusura dei dati per presentare eventuali spese dello Studio in sospeso affinché vengano prese in considerazione ai fini del rimborso e per risolvere eventuali difformità nei pagamenti.</p>	<p>The Entity will have up to one hundred twenty (120) days following the Data Close Out Date to submit any outstanding Study related expenses for reimbursement consideration and to resolve any payment discrepancies.</p>
<p>6. <u>Standard di cura.</u> L'Ente e/o lo Sperimentatore principale non potranno richiedere alcun compenso ad un soggetto dello Studio o pagatore terzo per eventuali farmaci o analisi e/o procedure dello Studio per i quali sia stato effettuato o sia previsto un pagamento ai sensi del presente Contratto. L'Ente e lo Sperimentatore principale riconoscono che i programmi assicurativi e alcuni pagatori privati corrisponderanno solo i costi correlati a taluni farmaci, analisi e/o procedure necessari a livello medico per la diagnosi e il trattamento di un Soggetto specifico. L'Ente e/o lo Sperimentatore principale sono tenuti a determinare quali farmaci, analisi e/o procedure costituiscono lo standard di cura (Standard of Care, SOC) per la diagnosi e il trattamento del Soggetto dello Studio, nonché a mettere in atto le adeguate procedure di fatturazione a terzi per tali farmaci, test e/o procedure, in conformità a tutti i requisiti di fatturazione applicabili del pagatore. L'Ente e/o</p>	<p>6. <u>Standard of Care.</u> Entity and/or Principal Investigator shall not charge any Study subject or third-party payor for any medications or Study tests and/or procedures for which payment has or will be made under this Agreement. Entity and Principal Investigator acknowledges that insurance programs and certain private payors will only pay for certain medications, testing and/or procedures that are medically necessary for the diagnosis and treatment of a particular subject. It is the Entity's and/or Principal Investigator's obligation to determine which medications, tests and/or procedures are Standard of Care (SOC) for a Study Subject's diagnosis and treatment, and to implement the appropriate third-party billing procedures for such medications, tests and/or procedures, in accordance with all applicable billing requirements of the payor. The Entity</p>

<p>lo Sperimentatore principale convengono che eventuali farmaci, analisi e/o procedure richiesti ai sensi del Protocollo e non ritenuti standard di cura per la diagnosi e il trattamento del soggetto dello Studio dovranno essere inclusi nel Budget stabilito nel presente Contratto e non verranno addebitati ai programmi assicurativi e/o ad altri pagatori privati applicabili, in ottemperanza ai requisiti di fatturazione dei medesimi.</p>	<p>and/or Principal Investigator agrees that any medications, tests and/or procedures required to be performed under the Protocol that are not considered SOC for the diagnosis and treatment of the Study Subject are intended to be included within the Budget set forth herein and will not be billed to insurance programs and/or applicable private payors in accordance with such payor's billing requirement.</p>
<p>Lo Sponsor rimborserà all'Ente le spese mediche e ospedaliere ragionevoli e necessarie che non costituiscono lo standard di cura o non rappresentano prodotti o procedure di assistenza di routine, a condizione che: (i) tali spese non siano afferenti ad eventi che si sarebbero potuti attendere in conseguenza del trattamento standard utilizzando terapie attualmente approvate per la condizione di cui soffrono i soggetti dello Studio; (ii) tali spese non siano attribuibili a negligenza o cattiva condotta dell'ospedale, della clinica o del medico responsabile della conduzione dello Studio; (iii) il soggetto abbia seguito tutte le istruzioni dello Studio, ivi compresa la partecipazione a tutte le visite di follow-up; e (iv) l'Ente invii allo Sponsor una fattura per le voci e le procedure pertinenti all'indirizzo riportato di seguito. Il soggetto di Studio dovrà farsi carico di eventuali franchigie, contributi e/o co-assicurazioni normalmente richiesti dal suo piano di salute/dalla sua assicurazione sanitaria.</p>	<p>Sponsor will reimburse Entity for the cost of reasonable and necessary medical and hospital expenses that are not standard of care or routine care items and procedures so long as: (i) such costs do not relate to events that would have been expected from the standard treatment using currently approved therapies for the Study subjects' condition; (ii) such costs are not attributable to the negligence or misconduct of the hospital, clinic, or doctor conducting the Study; (iii) the Study subject followed all study instructions, including attendance at all follow-up visits; and (iv) Entity submits an invoice for the items and procedures to Sponsor at the address below. The Study subject will be responsible for any deductibles, co-payments, and/or co-insurance normally required by his/her health plan/insurance.</p>
<p><u>7. Ulteriori analisi, trattamenti o procedure.</u> L'Ente non riceverà alcun rimborso per ulteriori analisi, trattamenti o procedure non previsti dal Protocollo o non indicati nel Contratto, nel presente Allegato B o nel Budget, a meno che tali ulteriori analisi, trattamenti o procedure vengano previamente autorizzati per iscritto dallo Sponsor.</p>	<p><u>7. Additional Testing, Treatment or Procedures.</u> Entity will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the Agreement, this Exhibit B or the Budget, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved in writing by Sponsor.</p>
<p><u>8. Rimborso delle spese per la terapia di supporto.</u> Le Parti convengono che i costi sostenuti per alcuni trattamenti non standard</p>	<p><u>8. Supportive Care Reimbursement.</u> The Parties agree that costs incurred for certain non-standard of care supportive care treatment</p>

<p>di supporto ("Terapia di supporto"), come richiesto in conformità al Protocollo, saranno fatturati come spese aggiuntive. Prima di incorrere in tali costi, lo Sperimentatore principale dovrà consultarsi tempestivamente con il Direttore Medico dello Sponsor circa la Terapia di supporto necessaria, prima dell'avvio del trattamento o quando possibile dal punto di vista medico. Su richiesta dello Sponsor, i farmaci per la Terapia di supporto potranno essere sostituiti con un farmaco generico a disposizione. L'Ente dovrà documentare l'uso di tali farmaci per la Terapia di supporto nella cartella clinica del Soggetto dello Studio e nelle Schede Raccolta Dati. L'Ente dovrà presentare una fattura per i farmaci necessari per la Terapia di supporto allo Sponsor o a un suo incaricato, sulla base dell'uso effettivo dei farmaci per ciascun soggetto dello Studio e delle spese effettivamente sostenute dall'Ente. Nessun costo generale sarà preso in considerazione per le spese afferenti alla Terapia di supporto.</p> <p>Fatto salvo quanto precede, e ai fini dello studio, i seguenti trattamenti della Terapia di supporto verranno forniti gratuitamente all'Ente: ondansetron, aprepitant e filgrastim. Non è previsto alcun rimborso all'Ente per tale Terapia di Supporto. Nessun costo generale sarà preso in considerazione per tali trattamenti della Terapia di supporto. Né l'Ente né lo Sperimentatore principale richiederanno alcun rimborso a qualsiasi programma sanitario, assicuratore o pagatore terzo per i trattamenti della Terapia di supporto forniti ai sensi della presente.</p>	<p>("Supportive Care") as required in accordance with the Protocol shall be invoiced as a pass-through expense. Principal Investigator shall promptly consult with Sponsor Medical Director prior to treatment or as medically feasible regarding the necessary Supportive Care treatment before incurring such costs. Supportive Care treatment medication may be replaced with an available generic drug at Sponsor's request. Entity shall document such Supportive Care treatment medication in the Study Subject medical record and in the Case Report Forms. Entity must submit an invoice for Supportive Care treatment medication to Sponsor or its designee based on actual use of such medication for each Study subject based on the actual costs incurred by Entity. No overhead cost shall be assessed for Supportive Care treatment costs.</p> <p>Notwithstanding the foregoing, and for the purposes of this Study, the following Supportive Care treatments will be supplied free of charge to the Institution: Ondansetron, Aprepitant and Filgrastim. No reimbursement will be made to the Institution for such Supportive Care. No overhead shall be assessed to such Supportive Care treatments. Neither Institution nor Principal Investigator will seek reimbursement from any healthcare program, insurance provider or third party payor for the Supportive Care treatments provided hereunder.</p>
<p>9. <u>Visite non programmate.</u> Per "Visita non programmata" si intende una visita del Soggetto non prevista espressamente dal Protocollo ma correlata ad un evento avverso sperimentato durante lo Studio o comunque necessaria ai fini di quest'ultimo secondo le indicazioni dello Sperimentatore principale. Le Visite non programmate saranno rimborsate secondo le tariffe indicate nel Budget.</p>	<p>9. <u>Unscheduled Visits.</u> An <u>Unscheduled Visit</u> means a subject visit which is not expressly set forth in the Protocol, but is related to an adverse event experienced during the Study or otherwise required for the Study as directed by the Principal Investigator. <u>Unscheduled Visits</u> will be reimbursed in accordance with the rates set forth in the Budget.</p>



10. <u>Co-terapia.</u>	10. <u>Co-therapy.</u>
<p>a. Lo Sponsor rimborserà all'Ente i costi dei farmaci per la co-terapia necessari per lo Studio secondo quanto descritto nel Protocollo (desametasone (e.v.), gemcitabina 100 mg/ml, carboplatino). L'Ente dovrà presentare allo Sponsor o al suo incaricato una fattura per i costi effettivamente sostenuti in base all'uso effettivo di tale co-terapia per ciascun soggetto dello Studio. Nessun costo generale sarà preso in considerazione per le spese afferenti alla co-terapia.</p>	<p>a. Sponsor will reimburse Entity for costs of the co-therapy medication required for the Study as outlined in the Protocol (Dexamethazone (IV), Gemcitabine 100 mg/ml, Carboplatin). Entity must submit an invoice for to Sponsor or its designee for actual costs based on actual use of such co-therapy for each Study subject. No overhead shall be assessed to co-therapy costs.</p>
<p>b. Il/i farmaco/i per la co-terapia necessari per questo Studio secondo quanto definito nel Protocollo (desametasone 4 mg [comprese], rituximab, gemcitabina 38 mg/ml e cisplatino) saranno forniti gratuitamente all'Ente dallo Sponsor. Non è previsto alcun rimborso all'Ente per tale co-terapia. Né l'Ente né lo Sperimentatore principale richiederanno alcun rimborso a qualsiasi programma sanitario, assicuratore o pagatore terzo per la co-terapia fornita ai sensi della presente.</p>	<p>b. The co-therapy medication (s) for this Study as outlined in the Protocol, (Dexamethazone 4mg (tabs), Rituximab, Gemcitabine 38 mg/ml and Cisplatin) shall be provided free of charge by Sponsor to Entity. No reimbursement will be made to the Entity for such co-therapy. Neither Entity nor Principal Investigator will seek reimbursement from any healthcare program, insurance provider or third party payor for the co-therapy provided hereunder.</p>
<p>11. <u>Pagamento finale.</u> Il pagamento finale dovrà essere erogato entro quarantacinque (45) giorni dalla riconciliazione e a condizione che: (i) tutti i soggetti dello Studio abbiano completato tutte le visite previste e lo Sponsor abbia verificato che tutte le Schede Raccolta Dati siano state inserite e verificate; (ii) tutti i dubbi relativi a ciascuna visita dei soggetti dello Studio siano stati risolti; e (iii) tutti i documenti e le attrezzature dello Studio siano stati restituiti.</p>	<p>11. <u>Final Payment.</u> Final payment shall be made within forty-five (45) days of a reconciliation and contingent on (i) all Study subjects completion of all required visits and Sponsor's verification that all Case Report Forms have been entered and verified; (ii) all queries have been resolved for each Study subject visit; and (iii) all Study documents and equipment have been returned.</p>
<p>12. <u>Istruzioni relative a fatturazione e pagamento.</u></p>	<p>12. <u>Invoicing and Payment Instructions.</u></p>
<p>I pagamenti saranno erogati all'Ente mediante bonifico elettronico.</p>	<p>Payments will be made to the Entity by electronic transfer.</p>

Entity Name / Nome dell'Ente	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"
------------------------------	--

Entity Address / Indirizzo dell'Ente	Via Ferdinando Palasciano snc 81100 – Caserta
Entity Email Address / Indirizzo e-mail dell'Ente	protocollogenerale@ospedalecasertapec.it ragioneria@ospedale.caserta.it
Bank Name / Nome della banca	UNICREDIT SPA – Agenzia Caserta Vanvitelli P.zza Vanvitelli 81100 – Caserta
Bank Account IBAN Number or branch number / Conto corrente bancario Codice IBAN o numero della filiale	Conto Corrente 00040006504 IBAN IT17B0200814903000400006504
SWIFT Code / Codice SWIFT	UNICRITM1N9
VAT/GST/Tax ID Number / Partita IVA/Codice fiscale	Codice Fiscale 2201130610

In caso di modifiche ai dati bancari dell'Ente, quest'ultimo deve informare tempestivamente per iscritto lo Sponsor e il suo incaricato. Le parti convengono che, in caso di modifiche ai dati bancari che non comportano variazioni al nome dell'Ente/dell'intestatario del conto corrente oppure di modifiche al Paese di appartenenza del conto bancario, sarà sufficiente una notifica scritta e non saranno necessari ulteriori emendamenti.	In case of changes in the Entity's bank details, Entity must promptly inform Sponsor and its designee in writing. The parties agree that in case of changes in bank details which do not involve a change of Entity/Bank Account Name or change of country location of bank account, no further amendments are required and written notice shall suffice.
IVA - Tenendo presente che i servizi saranno forniti ad un'entità estera, l'ITALIA non sarà il luogo di prestazione dei servizi, pertanto le fatture che l'Ente emetterà ai sensi del presente Contratto non saranno soggette all'imposta sul valore aggiunto.	VAT - Bearing in mind that the services will be provided to a foreign entity, ITALY will not be the place of provision of services, therefore invoices which Entity will be issuing under this Agreement will not have Value Added Tax added.
Le fatture devono riportare chiaramente quanto segue:	Invoices should clearly identify the following:
<ul style="list-style-type: none"> • Nome dello Sperimentatore principale • Un numero di fattura univoco • Nome del beneficiario • Informazioni per il pagamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Principal Investigator Name • A unique invoice number • Payee Name • Remittance Details

<ul style="list-style-type: none"> • Telefono o indirizzo e-mail per domande sulle fatture 	<ul style="list-style-type: none"> • Telephone or email address for invoice questions
<ul style="list-style-type: none"> • Numero di Protocollo 	<ul style="list-style-type: none"> • Protocol Number
<ul style="list-style-type: none"> • Numero identificativo del centro dello Studio del/della paziente (ad es., 0052-015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient Study site id number (eg., 0052-015)
<ul style="list-style-type: none"> • Descrizione delle voci (ad es. Tariffe per TAC Linea 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Description of Items (e.g. Line 1 CT Scan Fees)
Qualora sulla fattura non siano indicati il numero di fattura univoco, il nome dello Sperimentatore principale o il numero di Protocollo, l'esecuzione del pagamento potrebbe subire ritardi. Per agevolare la puntualità dei pagamenti, le spese dovrebbero essere possibilmente dettagliate e combinate in una singola fattura.	Invoices missing a unique invoice number, Principal Investigator Name or Protocol Number may result in delayed payment. To expedite timely payment, expenses should be itemized and combined into a single invoice when feasible.
<u>Tutte le fatture e le richieste di pagamento devono essere emesse a nome di:</u>	<u>All invoices and payment requests shall be issued in the name of:</u>
Karyopharm Therapeutics, Inc	Karyopharm Therapeutics, Inc
85 Wells Avenue	85 Wells Avenue
Newton MA 02459	Newton MA 02459
Stati Uniti d'America	USA
<u>Il pagamento verrà emesso dall'agente di pagamento:</u>	<u>Payment will be issued by the Payment Agent:</u>

Attention: / PagamentiDrugDev Payments / correlatival
All'attenzione farmaco
di:

Address: / IQVIA, 5th Floor
Indirizzo: 210 Pentonville Rd, King Cross
London, N1 9JY
United Kingdom / IQVIA, 5th Floor
210 Pentonville Rd, King Cross
Londra, N1 9JY
Regno Unito

Or Email: / support@drugdevglobal.com
Oppure e-mail:

Reference: / XPORT-DLBCL-030, Principal Investigator last name and
 Riferimento: site number / XPORT-DLBCL-030, cognome dello
 Sperimentatore principale e numero del centro

Le richieste relative allo stato dei pagamenti o alle fatture possono essere inviate a: support@drugdev.com e sitepayments@karyopharm.com	Inquiries regarding payment status or invoices can be sent to: support@drugdev.com and sitepayments@karyopharm.com
---	--

Study Details		
Institution	Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta	
PI Name	Dr. Ferdinando Frigeri	
Site Number	1202	
Study Code:	XPORT-DLBCL-030 PV 4.0	
Short Name:		
Drug / Compound:	Selinexor	
Title:	A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	
Phase:	II/III	
ICD Code	Indication	Primary
C83.30 (ICD10)	Diffuse large b-cell lymphoma, unspecified site	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Currency:	Euro
Site OH rate	18.00%

Visit Description (39)	Italy	Site Costs	Budget	OH	Total Budget
Code	Site Costs		Budget	OH	Total Budget
SC003	Study Start-Up Fee/Site Set-Up Fee		1,497	<input type="checkbox"/>	1,497
SC005	Local Ethics Committee Fee, IRB Fee*		3,638	<input type="checkbox"/>	3,638
SC013	IRB Renewal Fee*		317	<input type="checkbox"/>	317
SC014	IRB Amendment Fee*		561	<input type="checkbox"/>	561
SC023	Study Close out: including all activities related to closing out the site		810	<input type="checkbox"/>	810
Supportive Care	Costs for Supportive Care will be reimbursed in accordance with the Compensation and Payment Terms		INVOICE		INVOICE
Unscheduled Visits	Reimbursement for unscheduled visits will be made based on the procedures performed as set forth in this Budget		INVOICE		INVOICE
Screen Failures	Sponsor will reimburse Institution one (1) screen failure for every five (5) subjects enrolled at the Screening Visit rate for those procedures actually completed as verified by data entered into the CRF		up to		INVOICE
Code	PHARMACY COSTS		Budget	OH	Total Budget
SC008	Pharmacy: Set-Up Fee		600	<input type="checkbox"/>	600

* If a Central IRB/REB is used, KPT will reimburse the central IRB/REB directly and will not pay Institution for such costs.

A.O.R.N.
 SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
 CASERTA
 COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
 Il Referente Qualificato dr. Tommaso Sgueglia



0 1 20 203774 236 6

Stamp details: Gruppo: ..., Data: 24/03/2021, Valor: €16,00, etc.

Main table with multiple columns containing data for various entities and dates. Includes a 'Colore' column at the bottom with various color codes.

A.O.R.N. SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA COMMITATO ETICO COMPANIA NCARD

Code	Conditional Procedure	Budget	OH	Total Budget
GNCON	Genetic Testing Consent	20	✓	24
92004	Ophthalmologic Examination	60	✓	71
88363	Archival tumor tissue*	50	✓	59
88399	Tumor Biopsy*	392	✓	463
99205	Full Physical Exam	119	✓	140
99212	Focused Physical Exam	73	✓	86
99211	Vital Signs	10	✓	12
99211	Weight	10	✓	12
85025	CBC with complete differential	23	✓	27
80048	Limited Serum Chemistry: Includes Bilirubin, total Carbon Dioxide (bicarbonate) Chloride Creatinine Glucose Phosphatase, alkaline Potassium Protein, total Sodium Transferase, alanine amino (ALT) (SGPT) Transferase, aspartate amino (AST) (SGOT) Urea Nitrogen (BUN)	31	✓	37
83615	Lactate dehydrogenase (LD) (LDH)	12	✓	14
82540	Creatine clearance - Cockcroft Gault method	21	✓	25
84702	Serum pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); quantitative	21	✓	25
84703	Urine pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); qualitative	16	✓	19
86361	CD4+ T-Cell Count	68	✓	80
T0073	Hepatitis panel - For hepatitis B carriers ONLY	36	✓	42
S0036	Functional Assessment of Cancer Therapy -FACT-Lym	14	✓	17
S0034	European Quality of Life Questionnaire (EuroQol) (EQ-5D-5L)	31	✓	37
CONMD	Concomitant medications	19	✓	22
ADEVT	Serious Adverse Events/Adverse events	21	✓	25
T0299	PK Sampling (Per Draw)**	22	✓	26
T0299	PDn Sampling (Per Draw)***	22	✓	26
78472	MUGA	367	✓	433
93307	ECHO	262	✓	309
78816	PET/CT - Tumor imaging, positron emission tomography (PET) with concurrently acquired computed tomography (CT) for attenuation correction and anatomical localization; whole body****	1,863	✓	2,198
R8816	Interpretation and Report: PET/CT****	230	✓	271
	PET/MRI - Tumor imaging, positron emission tomography (PET) with concurrently acquired magnetic resonance imaging (MRI) for attenuation correction and anatomical localization; whole body****	2,620	✓	3,092
	Interpretation and Report: PET/MRI****	316	✓	373
T1010	Computerized axial tomography, whole body (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)****	719	✓	848
RT010	Interpretation and Report; Computerized axial tomography, whole body (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s)****	96	✓	113
71551	Magnetic resonance imaging, whole body (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)****	1,335	✓	1,575
R1551	Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, whole body (MRI); with contrast material(s) (eg, proton)****	138	✓	163
S0145	Cheson****	17	✓	20
S0400	Nutritional/Supportive Care Consultation	15	✓	18
NP029	Dry Ice - Per Sample	13	✓	15
99000	Lab handling and/or shipping of specimen(s)	13	✓	15
NP037	Hotel Lodging reimbursement will be reimbursed in accordance with the Compensation and Payment Terms. This reimbursement is for Phase 2 only and is applicable only to patients in the PK subset who are providing the 24 hour post selinexor sample and upon prior written approval from Sponsor.	up to 150 per night		up to 150 per night
Continuous Therapy Cycle	For those Subjects receiving continuous therapy on Study, Institution will be reimbursed in accordance with the rates set forth in the columns labeled Continuous Therapy above.			

A.O.R.N.

SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA

COMITATO ETICO CAMPANIA NORD

Referente Qualificato dr. Tommaso Sguiglia

Notes

*All patients must consent to provide sufficient fresh tumor biopsy or viable archival tissue. Patients must provide available previous pathology reports (inclusive of FISH and IHC testing) prior to enrollment. If the patient is eligible and enrolls in the study, the sample will be used for biomarker analysis including NGS for molecular characterization. Additional information on sample amount, collection, and processing are provided in the study laboratory manual. **Blood draws for PK analysis of approximately 2.0 mL will be collected for the measurement of plasma concentrations of selinexor at 2, 4, and 6 hours post-selinexor dose on C1D1 for all patients in the selinexor arms. Additional PK samples will be collected at C1D1 pre-dose (Phase 2 only), 24 hours (C1D2) post selinexor dose, and pre-dose and 4 hours post selinexor dose on C1D8 and C3D1 in a subset of patients (n = 60, 15 patients in each selinexor arm in the Phase 2 portion and the first 30 patients in the Phase 3 portion of the study). During the Phase 2 portion PK samples will only be collected from selinexor-treated patients (i.e., those in the S40 + R-GDP and S60 + R-GDP arms). ***Blood draws for PDn XPO1 receptor occupancy assessments of approximately 5.0 mL will be collected pre-dose on C1D1 and pre-dose and 4 hours post-dose on C1D8 and C3D1 from only 15 patients enrolled in each of the selinexor arms (n=30) of the Phase 2 portion of the study. Samples may be collected from fewer than 30 patients if deemed appropriate by the Sponsor. A blood draw for genomic and transcriptomic analysis will be performed at Screening. During the Phase 2 portion of the study, PDn samples for XPO1 receptor occupancy will only be collected from selinexor-treated patients (i.e., those in the S40 + R-GDP and S60 + R-GDP arms) post-screening. ****Disease assessment (tumor measurement) will be made by PET-CT or PET-MRI (if CT is contraindicated) scans at Screening (within 30 days prior to Cycle 1 Day 1; if performed prior to patient recruitment into the study, consult with Sponsor); the same modality should be used throughout treatment (unless approved by the Sponsor). During the combination therapy, imaging will be performed every 6 weeks on C2D21, C4D21 and C6D21 (\pm 7 days). During continuous therapy, imaging will be performed every 3 cycles during the first year, and then every 6 cycles thereafter until PD is confirmed by the Central Imaging Laboratory. Patients with equivocal PD should have repeated imaging in 6-8 weeks for confirmation of response. In the Phase 2 portion of the study, patients with equivocal PD, who are in the selinexor arms, may proceed to the continuous therapy part of the study until confirmation of PD. In the Phase 3 portion of the study, patients with equivocal PD may proceed to the continuous therapy part of the study until confirmation of PD. Patients receiving continuous therapy will continue therapy until confirmation of PD. During the continuous therapy period, for patients in CR only, CT or MRI without PET is allowed at alternating assessment time points (i.e., every other scan) if PET cannot be performed during every assessment). All local radiology reports will be provided to the Sponsor. Unless contraindicated, IV contrast is allowed in all assessments. Imaging at EoT will be performed \leq 14 days after last dose for patients who discontinue for reasons other than PD, if their previous scan was $>$ 28 days from last dose. During survival follow-up, patients who discontinue treatment in CR or PR will continue to receive radiographic assessments (every 3 months for first year, and every 6 months for second year and beyond) until PD, start of new therapy, or withdrawal of consent. *****Patients should complete the QoL assessments (Functional Assessment of Cancer-Therapy-Lymphoma [FACT-Lym (Phase 2 and Phase 3 portions of the study)] and (EuroQoL Group Health Questionnaire [EQ-5D-5L (in the Phase 3 portion of the study only)]) at Screening Visit 2, Day 1 of C2 to C6 and EoC of the combination therapy period, on Day 1 of C1 to C3, D1 of every 3 months (C6, C9 and C12) of the first year, D1 of every 6 months in the second year of continuous therapy and at the EoT Visit. The QoL assessment completion should be performed before patients undergo any study related procedure or evaluations, discussions with medical personnel and/or the treating physician, and study treatment administration.

<p style="text-align: center;">Allegato B</p> <p style="text-align: center;">Glossario relativo alla protezione dati personali</p>	<p style="text-align: center;">Annex B</p> <p style="text-align: center;">Data Protection Glossary</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dato personale - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale; • Trattamento - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione; • Pseudonimizzazione - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile; • Titolare del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare 	<ul style="list-style-type: none"> • Personal Data - any information relating to an identified, or identifiable, natural person (the “Data Subject”). An identifiable natural person is a person who can be identified directly or indirectly using an identifier such as: a name, an identification number, location data, an online identifier or one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of the individual; • Processing - any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organization, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction; • Pseudonymisation - the processing of personal data in such a manner that the personal data can no longer be attributed to a specific data subject without the use of additional information, provided that such additional information is kept separately and is subject to technical and organisational measures to ensure that the personal data are not attributed to an identified or identifiable individual; • Data Controller - the natural or legal person, public authority, agency or any other entity which, alone or jointly with others, determines the purposes and means of the processing of personal data; where the purposes and means of such processing are determined by Union or Member State law, the controller or the specific criteria for its

<p>del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responsabile del trattamento - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento; • Consenso dell'interessato - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento; • Violazione dei dati personali - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati; • Dati relativi alla salute - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute; • Dati genetici - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione; • Campione biologico - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo; • Sponsor/Promotore - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica; • CRO - organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica; 	<p>nomination may be provided for by Union or Member State law;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data Processor - a natural or legal person, public authority, agency or other body which processes personal data on behalf of the Data Controller; • Consent of the Data Subject - any freely given, specific, informed and unambiguous indication of the data subject's wishes by which he or she, by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to the processing of personal data relating to him or her; • Personal Data Breach - any breach of security leading to the accidental or unlawful destruction, loss, alteration, unauthorized disclosure, or access to, personal data transmitted, stored or otherwise processed; • Medical Data - personal data pertaining to the physical or mental health of an individual including the provision of medical services, which may reveal information about his or her state of health; • Genetic data - personal data relating to the hereditary genetic or acquired characteristics of an individual which provides unequivocal information about the physiology or health of that individual and which results, in particular, from the testing of a biological sample from the individual in question; • Biological sample - any sample of biological material from which the characteristic genetic data of an individual can be extracted; • Sponsor/Promoter - the person, company, institution or body that is responsible for starting, managing and/or funding a clinical trial; • CRO - the contractual research organisation to which the sponsor may entrust all or part of its competencies relating to clinical trials;
---	---

A.O.R.N.
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
CASERTA
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD
Il Referente Qualificato c. Tommaso Sguelia

CTA-UOC



0 1 20 203774 237 7

<ul style="list-style-type: none"> • Monitor – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor; • Auditor – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor – the party responsible for monitoring the Trial, appointed by the sponsor; • Auditor – the party responsible for auditing the conduct of the Trial as an integral part of quality assurance, appointed by the sponsor.
---	--