

Adottata dal Commissario in data 2 9 DIC. 2015

OGGETTO: convenzione economica - Prot. GO29436 - Ditta La Roche

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 3 0 DIC. 2015 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

IL Commissario Straordinario coadiuvato dal

Direttore Amministrativo Dr. ssa Laura Balata

Direttore Sanitario Dott. Nazzareno Pacifico

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

Premesso che gli Ospedali di Rilievo nazionali e di Alta Specializzazione sono abilitati a svolgere sperimentazioni cliniche sui farmaci così come previsto dalla Circolare MS n. 8 del 10.07.1997e successivo aggiornamento del 05.10.2000 n.1

Vista la presa d'atto del verbale del comitato Etico del 04.11.2015 relativo allo Studio Clinico citato in oggetto

Considerato che la Ditta La Roche Bayer ha predisposto la convenzione economica Prot. GO 29436 - Sperimentatore Dott. Efisio Defraia - Oncologia Medica- P.O. Businco

CON il parere favorevole del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo
DELIBERA

 di approvare la convenzione economica tra la Ditta La Roche e l'Azienda Ospedaliera G. Brotzu relativa alla sperimentazione "Studio clinico Prot. GO 29436 - Dott. Efisio Defraia -Oncologia Medica - P.O. Businco

Il Direttore Amministrativo

Dott.ssa Laura Balata

A,

Il Direttone Sanitario

Dott. Nazzareno Pacifico

Il Commissario Straordinario Dott.ssa <u>Graziella</u> Pintus

lauby





Deliberazione 2056

adottata dal COMMISSARIO STRAORDINARIO in data 2 5 NOV. 2015

Oggetto: approvazione presa d'atto verbale Comitato Etico all.2.32

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire dal $\frac{26\ \text{NOV.}\ 2015}{\text{per}\ 15\ \text{giorni}}$ per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione.

Il Direttore Amministrativo

Il Commissario Straordinario Dott.ssa Graziella Pintus coadiuvato da

Direttore Amministrativo Dott.ssa Laura Balata

Direttore Sanitario Dott. Nazzareno Pacifico

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

PREMESSO che gli Ospedali di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione sono abilitati a svolgere sperimentazioni cliniche sui farmaci così come previsto dalla Circolare MS n. 8 del 10.07.1977 e successivo aggiornamento del 05.10.2000 n. 1

VISTO il Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 "linee guida di riferimento per l'istituzione e per il funzionamento dei Comitati Etico e successive integrazioni"

PRESO atto del verbale del Comitato Etico del 12.11.2015 all. 2.32 che fa parte integrante del presente atto al Protocollo di Studio di fase III randomizzato , in aperto su MPDL3280A (anticorpo ANTI-PD-L1) in combinazione con carboplatino+paclitaxel +bevacizumab) in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso di stadio IV non precedentemente trattati con chemioterapia Responsabile Dott. Efisio Defraia P.O. Businco

VISTO il parere favorevole del Direttore Amministrativo nonché del Direttore Sanitario

DELIBERA

Approvare il verbale del Comitato Etico del 12.11.2015 all. 2.32 che fa parte integrante del presente atto al Protocollo di Studio di fase III randomizzato , in aperto su MPDL3280A (anticorpo ANTI-PD-L1) in combinazione con carboplatino+paclitaxel +bevacizumab) in pazienti affetti da carcinome polmonare non a piccole cellule non squamoso di stadio IV non precedentemente trattati con chemioterapia Responsabile Dott. Efisio Defraia P.O. Businco

Il Direttore Amministrativo

Dott. ssa Laura Balata

& Belele

Il Direttore Sanitario

Dott. Nazzgreno Pacifico

Il Commissario Straordinario

Dott.ssa. Graziella Pintus



AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI CAGLIARI Comitato Etico

Via Ospedale 54 - 09124 Cagliari Telefono 070.6092262 - Fax 070.609.2262



2.32 Riunione del 04/11/2015

Prot. PG/2015/16989

Cagliari, 12/11/2015

Oggetto: presa d'atto.

Riesame dello studio clinico dal titolo: Studio di fase III, randomizzato, in aperto su MPDL3280A (anticorpo ANTI-PD-L1) in combinazione con carboplatino+paclitaxel con o senza bevacizumab rispetto a carboplatino+paclitaxel+bevacizumab in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso di stadio IV non precedentemente trattati con chemioterapia

Codice Protocollo: GO29436 Codice EudraCT: 2014-003207-30

Responsabile della U.O.: Dott. Efisio Defraia

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Efisio Defraia Centro di Sperimentazione: Oncologia Medica – P.O. Businco

Sponsor/fornitore del farmaco: Hoffmann - La Roche (CRO: PPD Italy S.r.l.)

Struttura di appartenenza: AOB (ex ASL8)

Già discusso al punto 2.10 dell'o.d.g. della riunione del 23/09/2015 e approvato con prescrizione.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 23/09/2015 sono state adempiute.

SI PRENDE ATTO

dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente APPROVATO

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione. Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzato da apposito atto deliberativo. I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

*"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013. Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente Prof. Ernesto d'Aloja

CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA ("Contratto")

Tra

L'Azienda OSPEDALIERA G.BROTZU PIAZZALE ALESSANDRO RICCHI N. 1 09134 CAGLIARI (qui di seguito per brevità denominata "Azienda") Codice Fiscale e Partita I.V.A. N. 02315520920 nella persona del Commissario Straordinario Dr.ssa Graziella Pintus

Ε

PPD Italy s.r.l., con sede legale in Via San Bovio 3, 20090 San Felice - Segrate (Milano), Italia, codice fiscale 02303270124, partita IVA. 12349730155 ed iscrizione al Registro delle imprese di Milano n. 87210/1998 ("PPD"/"CRO"), qui rappresentata dal proprio procuratore speciale, dott. Sandro Carducci, che agisce in nome e per conto dello Sponsor F. Hoffmann-La Roche Ltd. con sede a Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea, Svizzera ("Sponsor/Società")

premesso

- che è interesse della Società effettuare una sperimentazione denominata
 GO29436: STUDIO DI FASE III, RANDOMIZZATO, IN APERTO SU MPDL3280A
 (ANTICORPO ANTI-PD-L1) IN COMBINAZIONE CON
 CARBOPLATINO+PACLITAXEL CON O SENZA BEVACIZUMAB RISPETTO A
 CARBOPLATINO+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA
 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE NON SQUAMOSO DI
 STADIO IV NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA
 ("Sperimentazione"/"Studio");
- che la Società, tramite PPD, ha chiesto all'Azienda la pertinente autorizzazione a svolgere la sopra descritta sperimentazione clinica individuando lo sperimentatore nel Dott. Efisio Defraia operante c/o -la S.C. Oncologia Medica dell'Ospedale Oncologico "Businco" di Cagliari ("Sperimentatore principale");

- che il Comitato dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari, nella seduta del
- 4 Novembre 2015, con verbale Prot. PG/2015/16989 ha espresso il proprio parere

favorevole all'esecuzione della sperimentazione in oggetto;

- che la Società ha stipulato una polizza assicurativa, a copertura delle responsabilità civili derivanti dalle proprie sperimentazioni cliniche ed in conformità alla normativa vigente fra cui il Decreto Min. del 14 luglio 2009:
- che si prende atto delle disposizioni vigenti in materia di esecuzione delle sperimentazioni cliniche con particolare riguardo al DM 15/07/1997 e si stabilisce pertanto di dover procedere alla definizione di un accordo contrattuale con cui regolamentare i rapporti giuridici e finanziari;

si conviene e si stipula quanto segue Art. 1

Le premesse e gli eventuali allegati si intendono parte integrante del presente contratto.

Art. 2

L'Azienda autorizza ai sensi di Legge il Dr Efisio Defraia , della S.C. Oncologia Medica dell'Ospedale Oncologico "Businco" dell'Azienda G. Brotzu di Cagliari a condurre la ricerca clinica dal titolo specificato in premessa. Detto Sperimentatore principale sarà coadiuvato, nell'esecuzione della sperimentazione, dal personale medico strutturato designato dal medesimo, d'ora in avanti denominati aiuto sperimentatori o staff, che al riguardo abbia dato la propria disponibilità e il cui elenco sarà tenuto aggiornato dallo Sperimentatore principale stesso. Ai sensi del DM 15/07/1997, la Società nomina il Monitor – CRA quale responsabile del monitoraggio della ricerca e referente medico a cui sono attribuite le responsabilità previste dalle normative di legge, DM 15/07/1997 e successive modificazioni, domiciliato per la carica presso PPD.

Art.3

La sperimentazione clinica sarà eseguita in conformità a quanto stabilito dalla Buona pratica Clinica, dalle disposizioni normative applicabili secondo le clausole

del protocollo, visionato ed accettato dallo Sperimentatore principale, e in ottemperanza a quanto disposto dal Comitato Etico nonchè nel pieno rispetto del Decreto Legislativo 211/2003 e, per quanto applicabile, al Decreto Legislativo 196/2003 e successivi emendamenti e integrazioni.

Art.4

Lo Sperimentatore principale, prima di iniziare la sperimentazione clinica, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto ("ICF") nonché espresso consenso al trattamento dei dati personali.

Art. 5

La Società si impegna a fornire gratuitamente, per tutta la durata della sperimentazione e nella quantità preventivata, il farmaco oggetto della sperimentazione (MPDL3280A) + il Bevacizumab nonchè a rimborsare gli altri prodotti di confronto (Carboplatino e Paclitaxel). Le quantità saranno adeguate alla numerosità della casistica trattata. Ogni e qualsiasi medicinale sperimentale fornito dalla Società è di proprietà della Società e deve essere utilizzato solo in conformità con il protocollo, e non per altri scopi (e.g. altre ricerche) senza il previo consenso scritto della Società.

Art. 6

Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente convenzione, che prevede un numero di circa 6 pazienti, indicativamente 2 per braccio (essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno)la Società, tramite PPD, si impegna a versare all'Azienda, mediante bonifico bancario a favore dell'Azienda OSPEDALIERA G. BROTZU di Cagliari

presso il Banco Di Sardegna S.p.A. Servizio Tesoreria - AG. 11

IBAN: IT46C0101504800000070188763

BIC / SWIFT: SARDIT31100

gli importi riportati nella tabella Budget di cui all'allegato A.

N

Gli esami strumentali e di laboratorio, non qui menzionati ma richiesti dal Protocollo, verranno rimborsati dallo Sponsor, tramite PPD, in misura non inferiore a quanto previsto dal tariffario di cui al D.P.R del 17/02/92 "Approvazione delle tariffe minime nazionale degli onorari per le prestazioni medico-chirurgiche ed odontoiatriche l'elenco dettagliato degli esami è riportato in allegato alla presente convenzione (oppure: il presente studio non prevede l'effettuazione di esami strumentali o di laboratorio nell'ambito delle strutture Aziendali).

Gli esami strumentali e di laboratorio eseguiti nella normale pratica clinica e utilizzati dallo Sponsor/Promotore ai fini della ricerca devono essere assimilati a quelli extra routinari e pertanto posti a carico dello Sponsor/Promotore, come previsto dall'art.7 del Regolamento Aziendale per la gestione delle sperimentazioni approvato con deliberazione n.1773 del 04/12/2014.

Per i pazienti selezionati/randomizzati che terminassero il trattamento prima di quanto previsto dal Protocollo, la Società, tramite PPD, riconoscerà all'Azienda solo una quota proporzionale alla durata reale del trattamento ricevuto da ciascun paziente. In caso di inosservanza del Protocollo l'Azienda riceverà il rimborso dei soli costi effettivamente sostenuti e documentati;

Gli importi di cui all'Art. 6 verranno corrisposti all'Azienda, dopo l'emissione di una nota di addebito, seguita dalla fattura, su base annua.

Le parti accettano che il compenso ricevuto è un valore equo di mercato per i servizi forniti e che non sarà erogato alcun pagamento allo scopo di indurre una qualsiasi parte ad acquistare o prescrivere farmaci, dispositivi o prodotti. Inoltre il centro (i) non emetterà fattura ad alcun paziente, assicuratore, agenzia governativa per prodotti, visite, servizi o spese forniti o finanziati da o per conto dello Sponsor oppure (ii) non fornirà compensi in denaro o articoli di valore a funzionari o rappresentanti governativi allo scopo di influenzare in modo scorretto le azioni del governo.

Per ogni investigatore elencato o identificato o aiuto-sperimentatore che è direttamente coinvolto nel trattamento o nella valutazione della ricerca, l'Azienda,

attraverso lo Sperimentatore principale, restituirà prontamente alla CRO un modulo di dichiarazione finanziaria compilato e firmato da parte dello Sperimentatore principale o assistente-sperimentatore, in cui dovrà indicare eventuali interessi applicabili in possesso di tali investigatori o sub-investigatori e dei loro coniugi o figli a carico nei confronti della Società.

Tale modulo sarà aggiornato dallo Sperimentatore principale o assistente sperimentatore come necessario, per garantirne l'accuratezza e la completezza durante la sperimentazione clinica e per un anno dopo il completamento della stessa.

Lo Sponsor fornirà in comodato d'uso gratuito al Dipartimento le seguenti apparecchiature unitamente al pertinente materiale d'uso:

- n.1 Acer Tablet Computer con TrialMax Software del valore indicativo di € 571,00 + IVA:
- n.1 (per paziente) Android Desire 310 TrialMax Touch device del valore indicativo di € 194,00 + IVA;
- n. 1 TP-Link 3G Mobile Wifi (Model:M5350) del valore indicativo di € 180,00 +IVA.

 La presente apparecchiatura dovrà essere utilizzata solo ai fini della

 Sperimentazione e dovrà essere prontamente restituita al termine della stessa. Il

 presente comodato è soggetto alla legge italiana (artt. 1803 e ss. del Codice Civile).

 Lo Sponsor si riserva il diritto di chiedere la restituzione dell'apparecchiatura prima

 della cessazione del presente Contratto, qualora venisse utilizzata per altri scopi.

Art . 7

La Società dichiara di aver stipulato idonea polizza assicurativa (n. 030237599)) nome compagnia Assicurativa Allianz Global Corporate & Specialty SE - Rappresentanza Generale per l'Italia, la polizza copre il danno fino al massimale indicato nella polizza.

"Tale limitazione non inificia comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno, art.1 p.to.6 Decreto 14 luglio 2009".

Come riportato in premessa, a copertura delle responsabilità civili che si assume per danni arrecati a persone o cose derivanti dalla sperimentazione ivi compresi i costi per il trattamento medico, anche successivo alla partecipazione allo studio, dei soggetti sottoposti a sperimentazione qualora si verificassero complicanze causate dalla sperimentazione. La Società solleva l'Azienda ed il personale da essa dipendente da ogni responsabilità connessa alla sperimentazione, salvo il caso di danni imputabili a dolo degli sperimentatori o di altro personale dipendente dall'Azienda, secondo quanto previsto dall'art.3 lettera f) e dal comma 3 del Decreto Legislativo N. 211/2003, dal DM del 14 luglio 2009 e comunque dalla normativa vigente; resta salva l'eventuale più ampia copertura assicurativa garantita dalle polizze stipulate. La società si impegna ad inviare copia del rinnovo della polizza per tutta la durata dello studio.

Art. 8

Il presente atto avrà inizio dal giorno della sua sottoscrizione e terminerà al momento della conclusione del programma di ricerca prevista indicativamente per Novembre 2022, essendo la durata presunta di 7 anni salvo proroga o anticipato scioglimento per mutuo consenso.

Dal presente Contratto, la Società, tramite PPD, potrà tuttavia recedere prima della scadenza, dando un congruo preavviso mediante raccomandata con avviso di ricevimento. In caso di recesso anticipato la Società corrisponderà all'Azienda le spese non revocabili che questa documenti di avere già sostenuto per l'utile esecuzione della sperimentazione ed avrà diritto di ricevere, come proprietaria a titolo originario, tutti i risultati, anche parziali, raggiunti dall'Azienda, entro 30 giorni dallo scioglimento del rapporto.

Nessun'altra pretesa potrà essere avanzata dalle parti in conseguenza dell'anticipata cessazione dell'atto. Sono a carico della Società tramite PPD le imposte e tasse inerenti conseguenti alla stipula della presente convenzione, ivi comprese l'imposta di bollo e l'imposta di registro, ove ricorra in caso d'uso.

Art. 9

Eventuali invenzioni o scoperte (brevettabili o meno), innovazioni, proposte, idee e relazioni effettuate o sviluppate dall'Azienda o dai suoi Rappresentanti in conseguenza di questa Sperimentazione saranno prontamente notificate allo Sponsor e diventeranno di proprietà esclusiva dello Sponsor. Su richiesta dello Sponsor e a spese di quest'ultimo, l'Azienda intraprenderà le azioni che lo Sponsor riterrà necessarie o appropriate al fine di ottenere brevetti o altra tutela della proprietà in nome dello Sponsor relativamente a quanto sopra indicato.

Fatta eccezione per il diritto morale da riconoscere in quanto autore dell'invenzione, nei casi in cui il contributo dell'Istituto sia qualificabile come tale, né PPD né lo Sponsor trasferiranno all'Azienda, per effetto di questo Contratto, diritti di brevetto, copyright o altri diritti proprietari dello Sponsor.

In caso di cessazione della Sperimentazione, tutti i materiali, le informazioni e i dati custoditi dall'Istituto o dai suoi Rappresentanti, ad eccezione di quanto richiesto per l'archiviazione in osservanza delle linee guida GCP ICH e delle norme nazionali e locali applicabili, dovranno essere tempestivamente consegnati a PPD e, qualora le Informazioni siano in formato elettronico, dovranno essere cancellate in modo definitivo dai sistemi dello Sperimentatore e da qualsiasi altro sistema elettronico.

Art 10

L'Azienda e lo Sperimentatore principale si impegnano a mantenere segrete tutte le informazioni, ricevute dalla Società e/o PPD, o comunque acquisite nel corso della sperimentazione, sul prodotto sperimentale o sui risultati della sperimentazione stessa. Questi ultimi dovranno essere sempre discussi dallo Sperimentatore principale(e/o Gruppo di ricerca/Staff) insieme al rappresentante della Società prima della pubblicazione e, in ogni caso nessuna pubblicazione verrà presa in considerazione fino a quando tutti i pazienti in tutti i centri avranno completato il trial e i dati saranno elaborati.

Il centro e lo Sperimentatore possono pubblicare o presentare i risultati degli studi clinici raccolti con la ricerca condotta dal centro e dallo sperimentatore a condizione che tale pubblicazione avvenga solo dopo che lo Sponsor abbia effettuato la sua prima pubblicazione o presentazione dei risultati dello studio oppure diciotto (18) mesi dopo il completamento dello studio presso tutti i centri, a seconda dell'evento che si verifica per primo. Inoltre il centro [o] lo sperimentatore fornirà una copia di qualsiasi pubblicazione proposta allo sponsor almeno 60 giorni prima della pubblicazione al fine di consentire la revisione e l'integrazione di commenti e per identificare informazioni ritenute riservate dallo sponsor, che [il centro] [e] [lo sperimentatore] elimineranno [eliminerà] su richiesta dello sponsor.

L'Azienda, lo Sperimentatore principale e la Società si impegnano inoltre a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la sperimentazione, in conformità di quanto disposto dal decreto 196/2003 in materia di protezione dei dati personali e successive modifiche ed integrazioni.

A tal fine si precisa che ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/7/08) il Promotore e l'Azienda, richiamato quanto previsto dal regolamento aziendale per la privacy, sono ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione, Lo Sperimentatore principale e PPD saranno qualificati come responsabili del trattamento dati rispettivamente per l'Azienda e la Società/Sponsor

Lo Sponsor e PPD si assumono l'obbligo di:

- a) trattare i dati ai soli fini della ricerca;
- b) adempiere agli obblighi previsti dal Codice per la protezione dei dati personali;
- rispettare le istruzioni specifiche eventualmente ricevute per il trattamento dei dati personali;
- d) informare sulle misure di sicurezza adottate e sulle successive modifiche;

e) informare immediatamente l'Azienda Sanitaria Locale n.8 di Cagliari in caso di situazioni anomale o di emergenze.

L'Azienda si impegna a conservare la documentazione relativa alla Sperimentazione per un periodo di 15 (quindici) anni dalla data di fine della Sperimentazione. Su richiesta dello Sponsor / CRO e a sue spese, la conservazione della documentazione potrà avvenire presso strutture di terzi per un ulteriore periodo di 8 (otto) anni.

Art. 11

Lo Sperimentatore principale terrà informata la Società sull'andamento della ricerca e provvederà a comunicare alla stessa l'eventuale verificarsi, nel corso della sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi direttamente od indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco sperimentale ai pazienti osservati.

Art. 12

In caso di conflitto tra il Protocollo e il presente accordo, il Protocollo ha la precedenza per le questioni in materia scientifica e conduzione dello studio. Per tutti gli altri conflitti, la precedenza va ai termini del presente Contratto. Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente contratto, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente il Foro di Cagliari.

Art. 13

Ogni rilevante modifica del presente Contratto dovrà essere formalizzata per iscritto. Il presente Contratto viene firmato dalle parti contraenti e sottoscritto per consenso dal Responsabile della sperimentazione. Le spese di bollo e di registrazione, in caso d'uso, sono a carico della Società, tramite PPD.

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ai sensi dell'art.15 DPR 642/72 con autorizzazione N. 28877/2015 del 5 febbraio 2015 dell'Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2. Il presente Contratto è redatto in più copie di cui <u>una</u> in bollo.

Art.14

L'Azienda e lo Sperimentatore principale acconsentono e accettano espressamente di ottenere consensi espliciti da qualsiasi persona presso il centro che fornisce servizi nell'ambito dello studio clinico, per autorizzare la raccolta, l'elaborazione e il trasferimento dei suoi dati personali in Paesi diversi da quello di residenza, compresi, ma non in via limitativa, gli Stati Uniti d'America, anche se la protezione dei dati potrebbe non essere evoluta come nel Paese di origine, per gli scopi seguenti: (i) conduzione e interpretazione dello studio clinico; (ii) revisione da parte di agenzie governative o normative; (iii) conformità ai requisiti legali o normativi; (iv) pubblicazione su www.clinicaltrials.gov e su siti web e database che perseguono uno scopo analogo; e (v) conservazione in database per l'uso a scopo di selezione di centri in sperimentazioni cliniche future.

Art. 15

L'Azienda e lo Sperimentatore principale certificano che né loro, né nessuno dei relativi dipendenti, agenti o altre persone che effettuano i Servizi sotto la loro direzione, siano stati interdetti, inabilitati o banditi dalla conduzione di sperimentazioni cliniche o siano sotto indagine da parte di un'autorità normativa per l'interdizione o eventuale altra simile azione normativa in qualsiasi Paese. L'Azienda e lo Sperimentatore principale accettano di notificare immediatamente allo sponsor l'eventuale verificarsi di un'indagine, inabilitazione, interdizione o proibizione del genere.

Art. 16

L'Azienda e lo Sperimentatore principale acconsentono di permettere allo Sponsor (inclusi la CRO e altri rappresentanti dello Sponsor) e al personale delle autorità normative di accedere direttamente alle cartelle del centro relative allo studio, comprese le cartelle mediche dei soggetti, a scopo di monitoraggio, audit e ispezione. Il centro notificherà immediatamente allo Sponsor (o alla CRO), fornendogliene copia, eventuali inchieste, corrispondenza o comunicazioni a e da qualsiasi autorità governativa o normativa relativa allo studio, comprese, ma non in

via limitativa, richieste di ispezione delle strutture del centro; inoltre il centro permetterà allo sponsor (e alla CRO) di presenziare a tali ispezioni.

| Per l'Azienda Ospedaliera G.Brotzu |
|--|
| Data |
| Il Commissario Straordinario Dott.ssa Graziella Pintus |
| riowelle Outs |
| Lo Sperimentatore principale (per consenso) |
| Data |
| Dr Efisio Defraia Epulefu |
| Per PPD Italy Srl In nome e per conto dello Sponsor |
| Data 17-112/1017 |
| Il Procuratore speciale Dott. Sandro Carducci |
| |

ALLEGATO A (GO29436)

Programmazione del budget e dei pagamenti

1. I pagamenti che seguono saranno effettuati in base alle visite dello studio del soggetto. Tutti i pagamenti indicati qui sono comprensivi di spese generali.
Lo Sponsor tramite la CRO acconsentono ad eseguire i pagamenti all'Azienda ("centro dello studio") per le voci e le procedure richieste dal Protocollo secondo i budget allegati nella Tabella 1 fino a € 16.613,52 per il Braccio A, fino a € 16.613,52 per il Braccio B, e fino a € 15.165,84 per il Braccio C. I precedenti importi sono basati sul pagamento di importi fino a € 8.306,76 per soggetto arruolato nel Braccio A, presupponendo l'arruolamento di due (2) soggetti, fino a € 8.306,76 per soggetto arruolato nel Braccio B, presupponendo l'arruolamento di due (2) soggetti, e fino a € 7.582,92 per soggetto arruolato nel Braccio C, presupponendo l'arruolamento di due (2) soggetti. Per i soggetti che non completano tutte le visite, come indicato nei Bracci A, B e C della Tabella 1, i pagamenti ad essi relativi saranno proporzionalmente ripartiti di conseguenza.

I pagamenti avverranno secondo lo schema seguente:

- a. I pagamenti saranno corrisposti al centro dello studio con cadenza trimestrale secondo il calendario, in base alle visite dello studio del soggetto condotte nel precedente trimestre di calendario.
- b. Il dieci per cento (10%) di ciascun pagamento specificato nella precedente sottosezione a sarà trattenuto fino al termine dello studio e incluso nel pagamento finale.
- c. Il pagamento finale sarà corrisposto quando lo Sponsor tramite la CRO avrà ricevuto tutte le schede di raccolta dati ("CRF") completate per ciascuno dei soggetti partecipanti allo studio con tutti i quesiti risolti. Il centro dello studio avrà sessanta (60) giorni dalla data di ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze relative ai pagamenti eseguiti ai sensi della presente Sezione 1

- 2. I seguenti pagamenti saranno corrisposti quando lo Sponsor tramite la CRO avrà ricevuto (quando applicabile) una fattura ragionevolmente dettagliata, e se pertinente, la documentazione di supporto. Tutti i pagamenti indicati qui sono comprensivi di spese generali.
- a. Comitato etico: l'onorario del Comitato Etico sarà pagato dallo Sponsor o da PPD e non è incluso nella sovvenzione per paziente.
- b. Carboplatino e Paclitaxel ("NIMPs") verranno rimborsati al centro previa ricezione di apposita fattura, in accordo con le tariffe/costi locali, su base annuale.
- c. Per i soggetti che hanno firmato un consenso informato, si sono sottoposti a tutte le procedure di screening ai sensi del Protocollo durante la prima visita di screening e conseguentemente risultano non eleggibili per lo Studio ("mancate qualificazioni allo screening"), lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per un massimo di due (2) mancate qualificazioni allo screening fino ad un importo massimo di € 784,00 per ciascuno. Ciò equivale ai costi sostenuti per il personale del centro dello studio e per le procedure di screening durante la prima visita di screening. Le mancate qualificazioni allo screening saranno pagate su base trimestrale. Nel caso in cui il centro dello studio raggiungesse questo numero massimo di mancate qualificazioni allo screening, il centro dello studio contatterà lo Sponsor tramite la CRO per l'autorizzazione prima di proseguire lo screening.

Se le procedure di screening devono essere ripetute per stabilire l'eleggibilità del soggetto alla partecipazione allo studio, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per procedure di screening effettuate dopo la prima visita di screening, secondo il punto 2.d dell'Allegato A. Le procedure di screening non possono essere ripetute più di quattro (4) volte per soggetto.

d. Le scansioni e le procedure, incluse letture o interpretazioni, eseguite in conformità al Protocollo ed eventuali trattamenti non standard sono inclusi nel budget indicato nell'Allegato A Tabella 1 del presente documento. In conformità al paragrafo sottostante, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per scansioni e procedure aggiuntive del soggetto, considerate trattamento non standard dalla specifica assicurazione del soggetto e che siano richieste dal Protocollo, fino ai limiti massimi stabiliti nell'Allegato A Tabella 1. I pagamenti per tali scansioni e procedure saranno corrisposti fino alle quote massime riportate nelle tabelle del budget (che includono le spese generali).

Il centro dello studio dovrà confermare che la competente terza parte pagante non considera standard di cura tali scansioni e/o procedure. Il centro dello studio comprende e concorda che lo Sponsor tramite la CRO non potrà rimborsare al centro dello studio stesso eventuali scansioni e/o procedure per le quali una terza parte pagante abbia corrisposto un pagamento totale o parziale. Nel caso in cui tali scansioni o procedure siano eseguite presso il centro di una terza parte, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà al centro dello studio l'effettiva spesa sostenuta, fino agli importi sopraindicati.

- e. Se le circostanze richiedono un rinnovato consenso del soggetto, lo Sponsor tramite la CRO corrisponderà al centro dello studio € 29,00 per soggetto per ogni consenso informato modificato necessario.
- f. In conformità al paragrafo sottostante, lo Sponsor tramite la CRO rimborserà il centro dello studio per una visita non programmata non espressamente indicata nel Protocollo, ma altrimenti richiesta per lo studio ("Visita non programmata"). Il pagamento per una Visita non programmata sarà effettuato fino al seguente importo, a condizione che sia la Visita non programmata che l'importo siano stati approvati in precedenza dallo Sponsor:

€ 229,68 per ogni Visita non programmata effettuata durante lo studio

Il centro dello studio comprende e concorda che né lo Sponsor né la CRO potrà
rimborsare al centro dello studio eventuali procedure per cui una terza parte
pagante abbia corrisposto un pagamento totale o parziale. Nel caso in cui tale
procedura sia eseguita presso il centro di una terza parte, lo Sponsor tramite la
CRO rimborserà al centro dello studio l'effettiva spesa sostenuta, fino agli importi
sopraindicati.

- g. Lo Sponsor tramite la CRO pagherà oppure, a sua scelta, rimborserà ragionevoli spese di viaggio, vitto e alloggio (il viaggio aereo si dovrà effettuare con mezzi diversi dalla prima classe o classe business) allo Sperimentatore o ad altro personale del centro dello studio nel caso in cui debbano partecipare a riunioni relative allo studio su richiesta dello Sponsor.
- h. Le fatture riporteranno il nome dello Sperimentatore, il numero di Protocollo e, se inviate alla CRO, la denominazione dello "Sponsor", e saranno inviate a:

PPD ITALY S.r.I.

Via San Bovio 3

20090 San Felice - Segrate (MI)

Attn: Accounts PayableE-Mail:

InvestigatorPayments@ppdi.com

Non saranno prese in considerazione altre richieste di finanziamento senza il preventivo consenso scritto dello Sponsor o della CRO.

i. Tutte le fatture dovranno essere presentate allo Sponsor tramite la CRO (se applicabile) entro (6) sei mesi dal sostenimento della spesa in questione o dalla chiusura del database, a seconda di quale di questi due eventi si verifichi per primo. Il centro dello studio comprende che ad un certo punto dopo il suddetto periodo, lo Sponsor chiuda i registri relativi allo studio.

Segue Tabella 1

Tabella Budget

| STUDIO FASE III - Braccio A | A Screening | | ō | Cicil di Trattamento | • | | Visita fine- Interruzione Trattamento | Follow-Up di Sopravvivenza (Visita) (x2) | Follow-Up di Sopravvivenza (telefonico) |
|--|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--|
| Gieil | II Giorni -28 a -1 | Fase di Induzione Cicio 1 | Fase di Induzione Cicli 2 & 4 | Fase di Induzione Ciclo 3 | Fase di Induzione Cicli 5 & 6 | Fase di mantenimento - Cicii (x7) | | Ogni 3 mesi dop dei Trat | Ogni 3 mesi dopo l'interruzione dei Trattamento |
| Gorno | | - | - | - | - | - | ≤ 30 Gorni - dopo l'uttima dose | | |
| PROCEDURE - COSTI Firma Consenso Informato | × | | | | | | | | |
| Esame Fisico Completo (inclusi demographics, medical history, baseline conditions, weight, height, vitals) | × | | | | | | | | |
| Esame Fisico Limitato | | soc | soc | soc | Soc | SOC | × | | |
| Segni Vitali | | × | × | × | × | × | | | |
| Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) | × | × | × | × | × | × | × | | |
| 12 lead - ECG (inclusi refertazione e report) | × | <u>×</u> | > <u>N</u> | NI | <u> N</u> | NI | > <u>N</u> | | |
| Ematologia | SOC | soc | soc | SOC | SOC | soc | × | | |
| Esami sul Siero - chimica | soc | soc | SOC | SOC | soc | soc | × | | |
| Magnesio, Fosforo ed LDH | × | × | × | × | × | × | × | | |
| Test Coagulazione (aPTT) | × | | | | | | × | | |
| Test Gravdanza - Siero | NN | | | | | | | | |
| Test Gravdanza - Urine | | N. | N/ | N | > <u>N</u> | >NI | NI. | | |
| TSH, free T3, free T4 | × | × | | | > <u>N</u> | N | × | | |
| EBV, HIV, HBV, HCV Sierologia | × | | | | | | | | |
| Analisi urine | × | × | × | × | × | × | × | | |
| Somministrazione MPDL3280A | | × | × | × | × | × | | | |
| Somministrazione Carboplatino, incluse pre-medicazioni | | coc | soc | SOC | soc | | | | |
| Somministrazione Paclitaxel, includse pre-medicazioni | | soc | soc | soc | SOC | | | | |
| Tumor Response Assessments (RECIST) | × | × | × | × | × | × | × | × | 17 |
| Scansioni - esami radiologici | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | |
| Biopsia Tumore (tessuto d'archivio) | × | | | | | | | | |
| Eventi Awersi | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Cure Concomitanti | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30 , EORTC QLQ-LC13, PGIS, and EQ-5D-3L) | | × | × | × | × | × | | × | N. |
| Laboratorio Gentrale (campioni siero per esame MPDL3280AATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers) | | × | × | × | | INV | × | | |
| Laboratorio Centrale (RCR Opzionale) | | >NI | <u>N</u> | >N | > <u>N</u> | N. | >NI | >NI | >N |
| NON-PROCEDURE - COSTI | | | | | | | | | |
| Gestione Studio | × | × | × | × | × | × | × | × | |
| Staff cornvolto | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Data Management - gestione dati | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 87 | 784.00 | 560.00 | 402.00 | 447.00 | 381.00 | 381.00 | 447.00 | 274.00 | 71.00 |
| Overhead Costs - Spese generall 16% | 125.44 | 89.60 | 64.32 | 71.52 | 96.09 | 96.09 | 71.52 | 43.84 | 11.36 |
| Totale Der Visita inclusa Overnead | 909.44 | 649.60 | 466.32 | 518.52 | 441.96 | 441.96 | 518.52 | 317.84 | 82.36 |
| Totale Costo per Souretto: Incluse Overhead | 909.44 | 649.60 | 932.64 | 518.52 | 883.92 | 3,093.72 | 518.52 | 635.68 | 164.72 |
| Totale Costo per Soggetto; inclusa Overnead | 8,306.76 | | | | | | | | |

Roche_GO29436_PI Defraia_CTA

| STUDIO FASE III - Braccio B | Screening | | | Cicli di Trattamento | 0 | | Visita fine- Interruzione Trattamento | Follow-Up di Sopravvivenza (Visita) (x2) | Follow-Up di Sopravvivenza |
|--|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|-------------------------------|
| GIOII | <u> </u> | Fase di Induzione Ciclo 1 | Fase di Induzione Cicli 2 & 4 | Fase di Induzione Ciclo 3 | Fase di Induzione Cicli 5 & 6 | Fase di mantenimento - Cicii (x7) | 100 Oct 100 Oc | Ogni 3 mesi dopo l'interruzione del Trattamento | l'interruzione del |
| Glorno | Giorni -28 a -1 | ۳- | - | ٣ | - | - | ≤ 30 Gorni - dopo l'ultima dose | | |
| PROCEDURE - COSTI Firma Consenso Informato | × | | | | | | | | |
| Esame Fisico Completo (inclusi demographics, medical history, baseline conditions, weight, height, vitals) | × | | | | | | | | |
| Esame Fisico Limitato (Routine Follow-up Office or other outpatient exam) | | SOC | soc | soc | cos | soc | × | | |
| Segni Vitali | | × | × | × | × | × | | | |
| Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) | × | × | × | × | × | × | × | | |
| 12 lead - ECG (inclusi refertazione e report) | × | N. | N _I | NI N | ΛNI | N | <u>N</u> | | |
| Ematologia | × | SOC | SOC | SOC | SOC | soc | × | | |
| Esami sul Siero - chimica | × | cos | SOC | SOC | SOC | soc | × | | |
| Magnesio, Fosforo ed LDH | × | × | × | × | × | × | × | | |
| Test Coagulazione (aPTT) | × | | | | | | × | | |
| lest Gravdanza - Siero | > <u>N</u> | | | | | | | | |
| TSU fronts fronta | | 2 | <u>N</u> | N. | NN. | NN! | N. | | |
| EBV. HIV. HBV. HCV Sierologia | × > | × | | | <u>></u> | >NI | × | | |
| Urinalysis - Analisi urine | × | × | × | ^ | ^ | > | > | | |
| Somministrazione MPDL3280A | | × | × | × | × | × | < | | |
| Somministrazione Bevacizumab | | SOC | SOC | SOC | SOC | SOC | | | |
| Somministrazione Carboplatino, incluse pre-medicazioni | | SOC | SOC | SOC | SOC | | | | |
| Somministrazione Paclitaxel, includse pre-medicazioni | | soc | SOC | SOC | SOC | | | | |
| Tumor Response Assessments (RECIST) | × | × | × | × | × | × | × | × | |
| Scansioni - esami radiologici | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | |
| Biopsia Tumore (<i>tessuto d'archivio</i>) | × | | | | | | | | |
| Eventi Awersi | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Cure Concomitanti | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30 , EORTC QLQ- LC13, PGIS, and EQ-5D-3L) | | × | × | × | × | × | | × | × |
| Laboratorio Centrale (campioni siero per esame MPDL.3280A.ATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers) | | × | × | × | | NI | × | 2.00 | |
| Laboratorio Centrale (RCR Ozzionale) | | MAI | , and | 7.17 | | | | | |
| NON-PROCEDURE - COSTI | | 2 | ANI | ANI | NI | NI | NI. | NN | N/ |
| Gestione Studio | × | × | × | × | × | × | × | × | |
| Staff coinvolto | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Data Management - gestione dati | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Totale Costi Per Soggetto/Paziente Overhead Costs - Space generali | 784.00 | 560.00 | 402.00 | 447.00 | 381.00 | 381.00 | 447.00 | 274.00 | 71.00 |
| Totale per Visita inclusa Overhead | 909.44 | 649.60 | 64.32 | 71.52 | 60.96 | 60.96 | 71.52 | 43.84 | 11.36 |
| Totale Costi per Soggetto (per tutte le visite) inclusa Overhead | 909.44 | 649.60 | 932.64 | 518.52 | 883.92 | 3,093.72 | 518.52 | 635.68 | 164.72 |
| Totale Costo per Soggetto; Inclusa Overhead | 8,306.76 | | | | | | | | |

18

| STUDIO PASE III - Braccio C | Screening | | Ü | Cicil di Trattamento | 0 | | Visita fine-Interruzione Trattamento | Follow-Up di Sopravvivenza (Visita) (x2) | Sopravvivenza (telefonico) (x2) |
|--|-----------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--|
| Ciell | | Fase di Induzione Ciclo 1 | Fase di Induzione Cicii 2 & 4 | Fase di Induzione Ciclo 3 | Fase di Induzione Cicii 6 & 6 | Fase di mantenimento - Cicii (x7) | | Ogni 3 mesi dopo | Ogni 3 mesi dopo l'interruzione dei Trattamento |
| Gorno | | ~ | • | . | t | - | ≤ 30 Giorni - dopo l'ultima dose | | |
| PROCEDURE - COSTI Firma Consenso Informato | × | | | | | | 19 - 19 - 19 - 19 - 19 - 19 - 19 - 19 - | | |
| Esame Fisico Completo (inclusi demographics, medical history, baseline conditions, weight, height, vitals) | × | | | | F | | | | |
| Esame Fisico Limitato (Routine Follow-up Office or other outpatient exam.) | | soc | soc | soc | Soc | SOC | × | | |
| Vital Signs Eastern Cooperalive Oncology Group (ECOG) | × | × | ×> | × | × | × | • | | |
| 12 lead - ECG (inclusi refertazione e report) | × | N N | N N | N N | × NI | × N | × N | | |
| Ematologia | × | soc | soc | SOC | SOC | soc | × | | |
| Esami sul Siero - chimica | × | soc | SOC | SOC | SOC | SOC | × | | |
| Magnesio, Fosioro ed LDH | × | × | × | × | × | × | × | | 100 |
| Test Gravdanza - Siero | × | | | | | | × | | |
| Test Gravdanza - Urine | 2 | <u> </u> | ANI | ANI | ANI | INIV | ANN | | |
| ISH, free T3, free T4 | × | × | | 2 | 2 2 | AN AN | ANII | | |
| EBV, HIV, HBV, HCV Sierologia | × | | | | | | | | |
| Somministrazione Bevacizumab | × | ×× | ×× | × | ×> | × | × | | |
| Somministrazione Carboplatino, incluse pre-medicazioni | | × | <× | < × | < × | Υ | | | |
| Somministrazione Paclitaxel, includse pre-medicazioni | | × | × | × | × | | | | |
| Tumor Response Assessments (RECIST) Scansioni - esami radiologici | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Biopsia Tumore (tessuto d'archivio) | SOCAINV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOC/INV | SOCANV | SOCANV |
| Eventi Awersi | × | × | × | X | ^ | ^ | ^ | ; | |
| Cure Concomitanti | × | × | × | × | < × | × | < × | ×× | ×× |
| Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30 , EORTC QLQ- LC13, PGIS, and EQ-5D-3L) | | × | × | × | × | × | | × | × <u>N</u> |
| Laboratorio Centrale (campioni siero per esame MPDL3280AATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers) | | × | × | × | | NN | × | 1 | 122.2 |
| Laboratorio Centrale (RCR Opzionale) | | NI | NV | NV | INV | N | N. | NI | NI |
| NON-PROCEDURE - COS II Gestione Studio | × | × | × | > | > | , | | | |
| Staff coinvolto | × | × | × | × | × | < × | × | ×× | > |
| Data Management - gestione dati | × | × | × | × | × | × | × | < × | < × |
| 0 | 784.00 | 610.00 | 352.00 | 397.00 | 331.00 | 331.00 | 447.00 | 274.00 | 84.00 |
| Overhead Costs - Spese generali 16% | 125.44 | 81.60 | 56.32 | 63.62 | 52.96 | 62.96 | 71.62 | 43.84 | 13.44 |
| Totale Costi per Spagetto (per tutte le visite) Incluse Overhead | 909.44 | 591.60 | 408.32 | 460.62 | 383.96 | 383.96 | 518.52 | 317.84 | 97.44 |
| Totale Costo per Socnetto: Incluse Overhead | 7 500 00 | 00,100 | 0.04 | 460.02 | 76.797 | 2,687.72 | 618.62 | 635.68 | 194.88 |

p

| Esami/Procedure Fatturabili | Costo Unitario (inclusa OH - spese generali) | No. Prestazioni | No. Soggetti | Totale presunto Costi per prestazione |
|---|--|-----------------|--------------|---------------------------------------|
| Corrispettivo di Attivazione - Start Up (include preparazione documenti, set-up farmacia, training dello staff e studio del Protocollo) | 1,235.00 | 1.00 | n/a | 1,235.00 |
| Screen Failure Allowance-Visita 1 | 784.00 | 2.00 | n/a | 784.00 |
| Unscheduled Visit - Visite non Previste | 229.68 | 1.00 | 6.00 | 1,378.08 |
| Consenso Informato (HIV testing) | 29.00 | 1.00 | 6.00 | 174.00 |
| Esame Fisico Limitato | 78.88 | 6.00 | 6.00 | 2,839.68 |
| Hematology - Ematologia | 19.72 | 11.00 | 6.00 | 1,301.52 |
| Serum Chemistry, Esami sul Siero - chimica | 40.60 | 11.00 | 6.00 | 2,679.60 |
| Test Gravdanza - Siero | 23.20 | 18.00 | 6.00 | 2,505.60 |
| Test Gravdanza - Urine | 11.60 | 13.00 | 6.00 | 904.80 |
| Urinalysis; Analisi urine | 9.00 | 4.00 | 6.00 | 216.00 |
| 12 lead - ECG (inclusi refertazione e report) | 11.60 | 4.00 | 6.00 | 278.40 |
| TSH, free T3, free T4 | 55.68 | 3.00 | 6.00 | 1,002.24 |
| HCVRNA | 118.32 | 1.00 | 6.00 | 709.92 |
| HBV DNA | 81.20 | 1.00 | 6.00 | 487.20 |
| Laboratorio Centrale (RCR Optionale) | 24.00 | 1.00 | 6.00 | 144.00 |
| Laboratorio Centrale (campioni siero per esame MPDL3280A ATA, campione siero per PK sampling, campione di sangue TBNK, PD biomarkers) per120 giorni dopo l'ultima dose di MPDL3280A | 24.00 | 1.00 | 4.00 | 96.00 |
| Ossimetria - Pulse Oximetry | 18.56 | 1.00 | 6.00 | 111.36 |
| Test funzione Polmonare: Pulmonary Function Test (Dico) | 75.40 | 1.00 | 6.00 | 452.40 |
| TAC combinata (torace, addome pelvi) con contrasto (inclusi refertazione e report) | 550.00 | 9.00 | 6.00 | 29,700.00 |
| TAC Addome con contrasto (inclusi refertazione e report) | 200.00 | 9.00 | 6.00 | 10,800.00 |
| TAC Pelvi con contrasto (inclusi refertazione e report) | 175.00 | 9.00 | 6.00 | 9,450.00 |
| TAC Torace con contrasto (inclusi refertazione e report) | 175.00 | 9.00 | 6.00 | 9,450.00 |
| RM Torace con contrasto (inclusi refertazione e report) | 250.00 | 9.00 | 6.00 | 13,500.00 |
| RM Addome con contrasto (inclusi refertazione e report) | 250.00 | 9.00 | 6.00 | 13,500.00 |
| RM Pelvi con contrasto (inclusi refertazione e report) | 250.00 | 9.00 | 6.00 | 13,500.00 |
| TAC Collo con contrasto (inclusi refertazione e report) | 160.00 | 9.00 | 6.00 | 8,640.00 |
| RM Collo con contrasto (inclusi refertazione e report) | 240.00 | 9.00 | 6.00 | 12,960.00 |
| TAC cranio con contrasto (inclusi refertazione e report) | 160.00 | 1.00 | 6.00 | 960.00 |
| RM cranio con contrasto (inclusi refertazione e report) | 350.00 | 1.00 | 6.00 | 2,100.00 |
| Esiti: Patient-Reported Outcomes (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ- LC13, PGIS, and EQ-5D-3L) | 84.00 | 2.00 | 6.00 | 1,008.00 |
| Revisione Consenso Informato - ICF Revision: ri-consenso | 29.00 | 1.00 | 6.00 | 174.00 |
| Scintigrafia Ossea - Bone Scan | 160.00 | 9.00 | 6.00 | 8,640.00 |
| Biopsia Tumore (tessuto d'archivio) | 63.00 | 4.00 | 6.00 | 1,512.00 |
| Opzionale - Tessuto tumorale fresco | 202.00 | 2.00 | 6.00 | 2,424.00 |
| Biopsia (tessuto fresco) sino a | 385.12 | 1.00 | 6.00 | 2,310.72 |

| Totale per Esami/Procedure Fatturabili | | | | 157,928.52 |
|--|----------|-----|------|------------|
| Totale per Soggetti Braccio A | 8,306.76 | n/a | 2.00 | 16,613.52 |
| Totale per Soggetti Braccio B | 8,306.76 | n/a | 2.00 | 16,613.52 |
| Totale per Soggetti Braccio C | 7,582.92 | n/a | 2.00 | 15,165.84 |
| Compenso massimo per lo Studio - solo indicativo | | | | 206,321.40 |

"SOC" = standard of care - procedura di routine/Standard, come tale non rimborsata.

"INV" = Voce fatturabile, rimborsata da parte dello Sponsor in accordo con le tabelle del Budgetpagamenti.

Tutte le cifre-rimborsi includono i costi per le Spese Generali/OH.

I pagamenti verranno ricalcolati in base al lavoro effettivamente svolto (numero visite completate; detti pagamenti avverranno in base alle schede raccolta dati completate - CRFs).

- * Totale per Soggetto; Calcolato sulla base dell'effettuazione di 13 Cicli; Ulteriori Cicli addizionali oltre al Ciclo 13 verranno pagati alla medesima cifra prevista per la fase di Mantenimento/Maintenance Phase.
- ** Nel caso vengano effettuate più visite di Follow Up rispetto a quelle previste nel totale a paziente (cioè n.2) dette visite verranno rimborsate sulla base dei dati raccolti nelle CRF per ciascun soggetto, in base alla tipologia di FU effettuato (visita clinica o FU telefonico).