AO Brotzu

Deliberazione 1651

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 29 AGO. 2017

OGGETTO: Autorizzazione all'addendum 1 al contratto per lo studio dal titolo: "Studio di fase III, randomizzato, in aperto, su A+AVD rispetto ad ABVD come terapia di prima linea in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato". Codice Protocollo: C25003. Codice Eudract: 2011-005450-60. Responsabile: Dott.ssa Stefania Massidda. Promotore/Sponsor: Millenium Pharmaceutical Inc. CRO.: Icon Plc. U.O.: Oncoematologia. P.O.:Businco

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 30 AGO. 2017 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Graziella Pintus

IL DIRETTORE GENERALE
Coadiuvato dal
Direttore Amministrativo — Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario — Dott. Vinicio Atzeni

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

PREMESSO che con Deliberazione n. 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;

VISTA la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente e per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;

CONSIDERATO che si ritiene opportuno modificare il budget di cui all' Appendice 1C della Convenzione della quale si allega copia al presente atto per farne parte integrale e sostanziale;

RITENUTO di dover autorizzare la modifica;

CON il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- Di provvedere all'autorizzazione all'addendum 1 al contratto per lo studio dal titolo: "Studio di fase III, randomizzato, in aperto, su A+AVD rispetto ad ABVD come terapia di prima linea in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato". Codice Protocollo: C25003. Codice Eudract: 2011-005450-60. Responsabile: Dott.ssa Stefania Massidda. Promotore/Sponsor: Millenium Pharmaceutical Inc. CRO.: Icon Plc. U.O.: Oncoematologia. P.O.:Businco.

M.M. G

AO Brotzu

segue deliberazione n. 1651 del 29 AGO. 2017

- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale;

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

Dir. Medico M. Murgia
Ass. Amm.vo F. Siriu

Ministero dell'Economia e delle Finanze
MARCA DA BOLLO
€16,00
SEDICI/00
Agenzia Entrate
00018475 00008144 W1780001
00002443 27/06/2017 18:43:57
4578-00088 Z00C118C457DAD06
IDENTIFICATIVO 01150093557459
0 1 15 009355 745 9

AGREEMENT AMENDMENT No.1	EMENDAMENTO DEL CONTRATTO N.1
The effects of the finalization of this Bipartite Amendment no. 1 to the Agreement with the Azienda U.S.L. n.8 Cagliari (hereinafter "Agreement Amendment 1") are retroactive to the date of last signing of the Agreement (hereinafter "Effective Date") however the changes to rates for visits/scans performed by Hospital can be applied retrospectively to when they were actually performed	Gli effetti della stipula del presente emendamento bilaterale n. 1 al Contratto con l'Azienda U.S.L. n.8 Cagliari (di seguito "Emendamento 1 al Contratto") retroagiscono alla data dell'ultima stipula del Contratto (di seguito "Data di decorrenza") tuttavia le modifiche alle tariffe per le visite/scansioni eseguite dall'Azienda possono essere applicate retroattivamente quando sono state effettivamente svolte
BETWEEN:	TRA:
ICON Clinical Research Limited with registered offices at South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland (hereinafter "ICON")	ICON Clinical Research Limited con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda (hereinafter "ICON")
ON THE ONE HAND,	DA UNA PARTE,
AND	E
Azienda Ospedaliera G. Brotzu (hereinafter for brevity known as "Hospital") Tax Code and VAT No. 02315520920, with registered offices at Piazzale Alessandro Ricchi 1 09121 Cagliari (Italy) represented by the Chief Executive Dr Graziella Pintus	Azienda Ospedaliera G. Brotzu (qui di seguito per brevità denominata "Azienda") Codice Fiscale P.I. 02315520920, con sede legale in Piazzale Alessandro Ricchi 1 09121 Cagliari (Italia) nella persona del Direttore Generale Dott. ssa Graziella Pintus
ON THE OTHER HAND,	DALL'ALTRA PARTE,
WHEREAS	PREMESSO CHE
ICON and the Azienda U.S.L. n.8 Cagliari entered into an Agreement for the Trial dated 3 September 2013 to establish the terms for the conduct of a clinical trial entitled "A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma"- (hereinafter indicated as Trial)	ICON e l'Azienda U.S.L. n.8 Cagliari hanno stipulato un Contratto per la Sperimentazione in data 03 settembre 2013. al fine di stabilire i termini per la condotta di uno studio clinico denominato "Studio di Fase 3, randomizzato, in aperto su A+AVD rispetto ad ABVD come terapia di prima linea in pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato" (di qui in seguito indicata come Sperimentazione)
The Parties hereto wish to hereby amend the	Con il presente le parti desiderano emendare il

Agreement to provide for changes to the budget for CT/PET scans. In the Agreement, CT/PET scans were included in the visit cost (V1, V9, V99 and FU V101-116). The Parties wish to remove the CT/PET scan costs from the per visit cost and have it as a stand alone line item in Appendix 1c, moreover the correct study budget has also been stated, taking into account the Overall Survival Follow Up visits and the telephone assessment. Any visits/scans done before the Effective Date of this Amendment will be paid as per the Amendment.	contratto al fine di apportare le modifiche al budget per le scansioni TC/PET. Nell'accordo, le scansioni TC/PET sono state incluse nel costo visita (V1, V9, V99 e FU V101-116). Le Parti desiderano rimuovere i costi delle scansioni TC/PET dal costo per visita e lo hanno riportato separatamente nell'appendice 1c, è stato inoltre indicato il budget di studio corretto tenendo conto delle visite di Overall Survival Follow up e la valutazione telefonica. Qualsiasi visita/scansione eseguita prima della Data di decorrenza del presente Emendamento sarà pagata come da Emendamento.
NOW, THEREFORE, IN CONSIDERATION OF THE PREMISES AND MUTUAL PROMISES AND UNDERTAKINGS HEREIN CONTAINED, THE PARTIES HERETO AGREE AS FOLLOWS:	CIÒ PREMESSO, IN CONSIDERAZIONE DELLE STRUTTURE E DELLE RECIPROCHE PROMESSE NONCHÉ DEGLI IMPEGNI CONTENUTI NEL PRESENTE DOCUMENTO, LE PARTI CONCORDANO QUANTO SEGUE:
As of 29 April 2016, date on which the Principal Investigator Dr. Stefania Massidda took over from previous Principal Investigator, Dr. Emanuele Angelucci ("**Replacement Date**") the original Principal Investigator ceases to act as principal investigator of the Trial and will be replaced by the New Principal Investigator. As of the replacement date all references to Principal Investigator in the Agreement shall mean the New Principal Investigator.	A partire dal 29 aprile 2016, data in cui lo Sperimentatore principale Dott.ssa Stefania Massidda è subentrato al precedente Sperimentatore principale Dott. Emanuele Angelucci ("**Data della sostituzione**"), lo Sperimentatore principale originario cessa di agire in qualità di sperimentatore principale della Sperimentazione e sarà sostituito dal Nuovo Sperimentatore principale. A partire dalla data della sostituzione tutti i riferimenti allo Sperimentatore principale del Contratto designeranno il Nuovo Sperimentatore principale.
With Resolution No. 1013 of 29 June 2015, the Special Commissioner of AO G. Brotzu approved the demerger and incorporation plan of PP.OO. Micocitemico e Oncologico Businco from Azienda USL 8 Cagliari to Azienda Ospedaliera G. Brotzu. With subsequent Corporate Resolution No. 1164 of 22 July 2015, (Transposition of clinical studies and trials implemented at PP.OO Oncologico "Businco" and "Microcitemico". Regional Law No. 23 of 17.11.2014, Art. 9 paragraph 1, letter c) and paragraph 3, letter a), Azienda Ospedaliera G. Brotzu communicated that it was taken over, as of 1 July 2015, by Azienda USL No. 8 of Cagliari in all relationships, legal situations, attributions, functions and competencies related to the Trial.	Con delibera n. 1013 del 29 giugno 2015 il Commissario Straordinario dell'AO G. Brotzu ha approvato il piano di scorporo e incorporazione dei PP.OO. Microcitemico e Oncologico Businco dalla Azienda USL 8 Cagliari all'Azienda Ospedaliera G. Brotzu. Con successiva delibera aziendale n. 1164 del 22 luglio 2015, (Recepimento studi e sperimentazioni cliniche attivate presso i PP.OO. Oncologico "Businco" e "Microcitemico". Legge Regionale n. 23 del 17.11.2014, art.9 comma 1, lett. c) e comma 3, lett. a), l'Azienda Ospedaliera G. Brotzu ha comunicato di essere subentrata, a decorrere dal 1 Luglio 2015, all'Azienda USL n. 8 di Cagliari in tutti i rapporti, situazioni giuridiche, attribuzioni, funzioni e competenze afferenti alla

Therefore all references to "Hospital" in the contract countersigned by the parties on 3 September 2013 are considered to refer to the Azienda Ospedaliera G. Brotzu di Cagliari.	Sperimentazione. Pertanto tutti i riferimenti all'"Azienda" nel contratto controfirmato dalle parti in data 3 settembre 2013 si ritengono riferiti all'Azienda Ospedaliera G. Brotzu di Cagliari.
The Art. 6 of the agreement is replaced by the following: "In consideration for the activities covered by this Convention, which provides for 3 patients, the Company/ or the Sponsor agrees to pay the Hospital,, by means of bank transfer to the Azienda Ospedaliera G.Brotzu at Banco di Sardegna Agenzia n.11 – Piazzale A. Ricchi n.1 09121 - Cagliari IBAN Code :IT46C0101504800000070188763 BIC SARDIT3S100	L'articolo 6 del contratto viene sostituito da quanto segue: "Quale corrispettivo per l'attività oggetto della presente convenzione, che prevede un numero di 3 pazienti, la Società/ o lo Sponsor si impegna a versare all'Azienda, mediante bonifico bancario a favore dell'Azienda Ospedaliera G.Brotzu presso il Banco di Sardegna Agenzia n.11 – Piazzale A. Ricchi n.1 09121 - Cagliari Codice IBAN :IT46C0101504800000070188763 BIC SARDIT3S100
Appendix 1c of the Agreement is deleted and replaced with a new Appendix 1c attached hereto as Annex 1 with the following changes included: CT /PET scan is removed for visit cost (screening, C2D25, EoT and PFSFUP 01-12) and the new fees are set out in Appendix 1c. The following line item is added to the budget : **CT/PET Scan Costs:** CT/PET scan costs will be paid for within 30 days of receipt of an original invoice with details set out below. The costs of the CT/PET scans will be prospectively approved by ICON based on the provisions of this addendum to the Agreement. The below costs are *exclusive* of VAT and inclusive of overheads, if payable. Any visits/scans performed by the Hospital before the Effective Date of this Amendment but not yet paid by ICON, will be paid by ICON at the rates set out in the Amendment, which will apply retrospectively to those visits/scans performed by Hospital.	L'Appendice 1c del Contratto viene eliminata e sostituita con una nuova Appendice 1c acclusa come Allegato 1, comprendente le seguenti modifiche: La scansione TC/PET viene rimossa per costo visita (screening, C2D25, EoT and PFSFUP 01-12) e i nuovi corrispettivi figurano nell'Appendice 1c. La seguente voce di riga è aggiunta al bilancio: **Costi delle scansioni TC/PET**: i costi delle scansioni TC/PET saranno pagati entro 30 giorni dalla data di ricevimento di fattura originale con i dettagli indicati di seguito. I costi delle scansioni TC/PET saranno prospetticamente approvati da ICON sulla base di quanto previsto in questo addendum alla convenzione. I costi sottostanti sono al netto di IVA e comprensivi di spese generali, se dovute. Qualsiasi visita/scansione eseguita dall'Azienda prima della Data di decorrenza del presente Emendamento ma non pagata da ICON, sarà pagata da ICON alle tariffe stabilite nell'Emendamento, che si applicheranno retroattivamente a tali visite/scansioni eseguite dall'Azienda.
Save as otherwise provided for in this Amendment,	Ad eccezione di quanto altrimenti disposto in questa

all the terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.	Modifica, tutti gli altri termini e condizioni del Contratto rimarranno in vigore a tutti gli effetti.
IN WITNESS WHEREOF, the Parties have, by their representatives, duly authorized, initialled and signed this Amendment in 3 original copies on the first of the dates mentioned hereafter. Each Party shall keep a copy thereof.	IN FEDE, le Parti, mediante i propri rappresentanti, hanno debitamente autorizzato, siglato e firmato questa Modifica in 3 copie originali alla prima delle date indicate di seguito. Ciascuna Parte dovrà conservarne una copia.
For the Azienda Ospedaliera G.Brotzu The Chief Executive Dr. Graziella Pintus Date/ 28 AGO. 2017 Signature/ PRINCIPAL INVESTIGATOR: Dr. Stefania Massidda Date/ 18/8/2017 Signature/	Per l'Azienda Ospedaliera G.Brotzu IL Direttore Generale Dott.ssa Graziella Pintus Data/ 28 AGO. 2017 Firma/ SPERIMENTATORE PRINCIPALE Dott.ssa Stefania Massidda Data/ 18/8/2017 Firma/
ICON Clinical Research Limited Director Clinical Operations Dr. Petra Bartolini Date/ 01/08/2017 Signature/	ICON Clinical Research Limited Director Clinical Operations Dott.ssa Petra Bartolini Data/ 01/08/2017 Firma/

Amendment 1 Appendix 1 Budget / Modifica 1 Appendice 1 Budget

Overall Survival follow up /visite di controllo per la sopravvivenza complessiva

Sponsor: Millennium
Protocol: C25003
Indication: Advanced Hodgkin Lymphoma
Phase: III
Arm: Overall Survival Follow Up
Country: Italy
Currency: EUR

		OSFU - Year 1 (Q3 Months)				OSFU - Year 2 (Q3 Months)				OSFU - Year 3 (Q3 Months)				OSFU - Year 4 (Q6 Months)		OSFU - Year 5 (Q6 Months)	
Non-procedures	Unit Cost	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V1	V2
EORTC QLQ-C30*	15.00	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Telephone assessment	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00
Data Entry Fee	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Subtotal		59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00
Overhead	16%	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44
Visit Total		68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44	68.44

Patient Costs	Per Patient Cost
Completed Patient Cost	1,095.04

Involceable Fees	Unit Costs
EORTC QLQ-C30*	15.00

*EORTC QLQ-C30:
Collected at all patient visits (as outlined in the SOE table), including visits during the PTFU, until the final visit by the patient.
During the OSFU period, for patients who have progressive disease and are no longer required to come into the clinic for follow up visits, one of the following two methods should be used to collect the EORTC QLQ-C30
o Preferred method: If patients who have progressive disease continue to visit the same clinic/hospital for follow-up standard care, investigators and study coordinators should attempt to meet with the patients during those visits to get the questionnaires complete.
o Alternative method: For any patients who cannot be met in person during their visits for their alternative therapy, site staff should mail the questionnaire to the patient with a pre-stamped return envelope and request that the patient mail it back in.

Appendix 1 Budget table / Appendice 1 tabella budget

Appendix 1a pt A+AVD

Sponsor: Millennium
Protocol: C25003
Indication: Advanced Hodgkin Lymphoma
Phase: III
Arm: A+AVD Txt
Country: Italy
Currency: EUR

			Cycle 1				Cycle 2			Cycle 3				Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		
Procedures	Unit Cost	Screening	D1	D2	D3	D15	D1	D15	D20	D1	D2	D3	D15	D1	D15	D1	D15	D1	D15	EOT
Informed consent	25.00	25.00																		
Inclusion/exclusion criteria	25.00	25.00																		
Medical history and Demographic	50.00	50.00																		
Vital signs, Height, Weight	25.00	25.00	25.00			25.00	25.00	25.00		25.00			25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Physical examination including focused lymphoma assessment, B symptom assessment	80.00	80.00	80.00				80.00			80.00				80.00		80.00		80.00		80.00
ECOG performance status	10.00	10.00	10.00				10.00			10.00				10.00		10.00		10.00		10.00
Hematology	16.00	16.00	16.00			16.00	16.00	16.00		16.00			16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
Serum Chemistry	67.00	67.00	67.00			67.00	67.00	67.00		67.00			67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00
12-lead ECG	45.00	45.00																		
EORTC QLQ-C30	15.00	15.00	15.00				15.00			15.00				15.00		15.00		15.00		15.00
FACIT-Dyspnea	15.00	15.00	15.00				15.00			15.00				15.00		15.00		15.00		
EQ-5D	25.00	25.00	25.00				25.00			25.00				25.00		25.00		25.00		25.00
FACT-Ntx	10.00	10.00	10.00				10.00			10.00				10.00		10.00		10.00		
Study Drug administration	70.00		70.00			70.00	70.00	70.00		70.00			70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	
PK Sample	20.00		40.00	20.00	20.00	40.00	40.00	40.00		40.00	20.00	20.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	
Central labs*	25.00		25.00				25.00			25.00				25.00		25.00		25.00		25.00
		Screening	Cycle 1				Cycle 2			Cycle 3				Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		EOT
Non-procedures	Unit Cost		D1	D2	D3	D15	D1	D15	D20	D1	D2	D3	D15	D1	D15	D1	D15	D1	D15	
Principal Investigator Fee	170.00	170.00	170.00	85.00	85.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	85.00	85.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00
Study Coordinator Fee**	70.00	70.00	70.00	35.00	35.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	35.00	35.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00
Pharmacy Prep	35.00		35.00			35.00	35.00	35.00		35.00			35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	
Data Entry Fee	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Subtotal		673	698	165	165	518	698	518	265	698	165	165	518	698	518	698	518	698	518	528
Overhead	0.16	107.68	111.68	26.4	26.4	82.88	111.68	82.88	42.4	111.68	26.4	26.4	82.88	111.68	82.88	111.68	82.88	111.68	82.88	84.48
Visit Total		780.68	809.68	191.4	191.4	600.88	809.68	600.88	307.4	809.68	191.4	191.4	600.88	809.68	600.88	809.68	600.88	809.68	600.88	612.48

Patient Costs	Per Patient Cost
Completed Patient Cost	10929.52

Site Start-up Fees	Unit Costs
IRB Fees	2575.00
Pharmacy Setup	550.00
Admin start up	1185.00

Invoiceable Fees	Unit Costs
Serum pregnancy test	20.00
Urine pregnancy test	10.00
Tumor Biospy	315.00
Tumor specimen	25.00
EQ 5D	25.00
Patient travel costs (per visit)	50.00
PET	1071.65
CT	458.1

^Should the standard of care procedures listed above be denied by insurance, Millennium will reimburse Institution for the direct costs of those standard of care procedures provided to Clinical Trial subjects enrolled into the Clinical Trial that are identified in the budget and for which Millennium does not provide payment to the Institution under this Agreement. Millennium will require proof of insurance denial in order to provide reimbursement.

*Includes: Soluble CD30, TARC, CTACK and IL-6, Immunogenicity, Germline DNA (optional)

**Includes: IPFP, Medical Resource Utilization and Survival/disease status, adverse events and concomitant medications/procedures.

^^Response to treatment and disease status assessments will be evaluated according to the Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas (Cheson 2007) and confirmed by an independent review facility.
During the treatment phase CT scans will be performed at:
- Screening
- After Cycle 2: On C2D25 (+/-1 day). This corresponds to 10 days (+/-1 day) after the 4th dose (after C2D15) of study drug administration
- After last dose of frontline therapy (usually Cycle 6): between 3 and 7 weeks following last dose of frontline therapy. In addition, patients who switch therapy prior to completion of frontline therapy must have a scan

^^^During the treatment phase PET scans will be performed at:
- Screening
- After Cycle 2: On C2D25 (+/-1 day). This corresponds to 10 days (+/-1 day) after the 4th dose (after C2D15) of study drug administration
- After last dose of frontline therapy (usually Cycle 6): between 3 and 7 weeks following last dose of frontline therapy. In addition, patients who switch therapy prior to completion of randomized treatment must have a scan performed prior to the first dose of alternative treatment.

Appendix 1b pt ABVD

Sponsor: Millennium
Protocol: C25003
Indication: Advanced Hodgkin Lymphoma
Phase: III
Arm: ABVD Txt
Country: Italy
Currency: EUR

			Cycle 1		Cycle 2			Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		EOT
Procedures	Unit Cost	Screening	D1	D15	D1	D15	D20	D1	D15	D1	D15	D1	D15	D1	D15	
Informed consent	25.00	25.00														
Inclusion/exclusion criteria	25.00	25.00														
Medical history and Demograph	50.00	50.00														
Vital signs, Height, Weight	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00		25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Physical examination including f	80.00	80.00	80.00		80.00			80.00		80.00		80.00		80.00		80.00
ECOG performance status	10.00	10.00	10.00		10.00			10.00		10.00		10.00		10.00		10.00
Hematology	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00		16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
Serum Chemistry	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00		67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00	67.00
12-lead ECG	45.00	45.00														
EORTC QLQ-C30	15.00	15.00	15.00		15.00			15.00		15.00		15.00		15.00		15.00
FACIT-Dyspnea	15.00	15.00	15.00		15.00			15.00		15.00		15.00		15.00		
EQ-5D	25.00	25.00	25.00		25.00			25.00		25.00		25.00		25.00		25.00
FACT-Ntx	10.00	10.00	10.00		10.00			10.00		10.00		10.00		10.00		
Study Drug administration	70.00		70.00	70.00	70.00	70.00		70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	
Central labs*	25.00		25.00		25.00			25.00		25.00		25.00		25.00		25.00
		Screening	Cycle 1		Cycle 2			Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		EOT
Non-procedures	Unit Cost		D1	D15	D1	D15	D20	D1	D15	D1	D15	D1	D15	D1	D15	
Principal Investigator Fee	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00
Study Coordinator Fee**	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00
Pharmacy Prep	35.00		35.00	35.00	35.00	35.00		35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	
Data Entry Fee	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Subtotal		673.00	658.00	478.00	658.00	478.00	265.00	658.00	478.00	658.00	478.00	658.00	478.00	658.00	478.00	528.00
Overhead	16%	107.68	105.28	76.48	105.28	76.48	42.40	105.28	76.48	105.28	76.48	105.28	76.48	105.28	76.48	84.48
Visit Total		780.68	763.28	554.48	763.28	554.48	307.40	763.28	554.48	763.28	554.48	763.28	554.48	763.28	554.48	612.48

Patient Costs	Per Patient Cost
Completed Patient Cost	9,607.12

Invoiceable Fees	Unit Costs
Serum pregnancy test	20.00
Urine pregnancy test	10.00
Tumor Biospy	315.00
Tumor specimen	25.00
EQ 5D	25.00
Patient travel costs (per visit)	50.00
PET	1071.65
CT	458.1

*Should the standard of care procedures listed above be denied by insurance, Millennium will reimburse Institution for the direct costs of those standard of care procedures provided to Clinical Trial subjects enrolled into the Clinical Trial that are identified in the budget and for which Millennium does not provide payment to the Institution under this Agreement. Millennium will require proof of insurance denial in order to provide reimbursement.

*Includes: Soluble CD30, TARC, CTACK and IL-6, Immunogenicity, Germline DNA (optional)

**Includes: IPFP, Medical Resource Utilization and Survival/disease status, adverse events and concomitant medications/procedures.

^Response to treatment and disease status assessments will be evaluated according to the Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas (Cheson 2007) and confirmed by an independent review facility. During the treatment phase CT scans will be performed at:
- Screening
- After Cycle 2: On C2D25 (+/-1 day). This corresponds to 10 days (+/-1 day) after the 4th dose (after C2D15) of study drug administration
- After last dose of frontline therapy (usually Cycle 6): between 3 and 7 weeks following last dose of frontline therapy. In addition, patients who switch therapy prior to completion of frontline therapy must have a scan performed prior to the first dose of alternative treatment.

^^During the treatment phase PET scans will be performed at:
- Screening
- After Cycle 2: On C2D25 (+/-1 day). This corresponds to 10 days (+/-1 day) after the 4th dose (after C2D15) of study drug administration
- After last dose of frontline therapy (usually Cycle 6): between 3 and 7 weeks following last dose of frontline therapy. In addition, patients who switch therapy prior to completion of randomized treatment must have a scan performed prior to the first dose of alternative treatment.

Appendix 1c pt follow-up

Sponsor: Millennium
Protocol: C25003
Indication: Advanced Hodgkin Lymphoma
Phase: III
Arm: Follow Up
Country: Italy
Currency: EUR

		PTFU - Year 1 (Q3 Months)				PTFU - Year 2 (Q3 Months)				PTFU - Year 3 (Q3 Months)				PTFU - Year 4 (Q6 Months)		PTFU - Year 5 (Q6 Months)	
Procedures	**Unit Cost**	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V1	V2
Informed consent	25.00																
Inclusion/exclusion criteria	25.00																
Medical history and Demographics	50.00																
Vital signs, Height, Weight	25.00																
Physical examination including focu	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
ECOG performance status	10.00																
Hematology	16.00																
Serum Chemistry	67.00																
12-lead ECG	45.00																
EORTC QLQ-C30	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
FACIT-Dyspnea	15.00																
EQ-5D	25.00																
FACT-Ntx	10.00																
Study Drug administration	70.00																
Central labs*	25.00																
Non-procedures	**Unit Cost**	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU	PTFU
Principal Investigator Fee	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00	170.00
Study Coordinator Fee**	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00	70.00
Pharmacy Prep	35.00																
Data Entry Fee	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Subtotal:		360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00	360.00
Overhead	16%	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60	57.60
Visit Total		417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60	417.60

Patient Costs	**Per Patient Cost**
Completed Patient Cost	6,681.60

Invoiceable Fees	**Unit Costs**
Serum pregnancy test	20.00
Urine pregnancy test	10.00
Tumor Biospy	315.00
Tumor specimen	25.00
EQ 5D	25.00
Cost to prepare scans for central re	25.00
Patient travel costs (per visit)	50.00
CT	458.1

/Should the standard of care procedures listed above be denied by insurance, Millennium will reimburse Institution for the direct costs of those standard of care procedures provided to Clinical Trial subjects enrolled into the Clinical Trial that are identified in the budget and for which Millennium does not provide payment to the Institution under this Agreement. Millennium will require proof of insurance denial in order to provide reimbursement.

*Includes: Soluble CD30, TARC, CTACK and IL-6, Immunogenicity, Germline DNA (optional).

**Includes: IPFP, Medical Resource Utilization and Survival/disease status, adverse events and concomitant medications/procedures.

PTFU Scan Number	CT Scan Time Points (Calendar days)	Corresponding Year
1	Day 302 ±7 days	Year 1
2	Day 393 ±7 days	
3	Day 484 ±7 days	
4	Day 575 ±7 days	
5	Day 757 ±14 days	Year 2
6	Day 939 ±14 days	
7	Day 1121 ±14 days	Year 3
8	Day 1303 ±14 days	
9	Day 1485 ±14 days	Year 4
10	Day 1667 ±14 days	
11	Day 1849 ±14 days	Year 5
12	Day 2031 ±14 days	