

EMENDAMENTO 1	AMENDMENT 1
<p>AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI <i>“STUDIO DI FASE 3, IN APERTO, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO DI ENCORAFENIB E CETUXIMAB IN PRIMA LINEA CON O SENZA CHEMIOTERAPIA RISPETTO ALLO STANDARD TERAPEUTICO CON UNA FASE DI SAFETY LEAD-IN (SLI) DI ENCORAFENIB E CETUXIMAB IN COMBINAZIONE CON LA CHEMIOTERAPIA IN PARTECIPANTI CON TUMORE COLORETTALE METASTATICO BRAF V600E MUTATO”</i></p>	<p>TO CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS “AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST-LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E-MUTANT COLORECTAL CANCER”</p>
<p>Il presente Emendamento 1 al Contratto per conduzione della Sperimentazione clinica su medicinali (“Emendamento 1”) in vigore dalla data di ultima firma (“Data di decorrenza”), da e tra:</p>	<p>This Amendment 1 to Clinical Investigation Agreement (“Amendment 1”) effective from the date of the last signature date (“Effective Date”), by and between:</p>
<p>PPD Global Ltd., con sede legale in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK, C.F./ e P.IVA n. GB 443 0878 47, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Alessandra De Donatis in qualità di Procuratore, (d’ora innanzi denominato/a “CRO”), che agisce nell’interesse di Pfizer Inc., Delaware Corporation, con sede legale 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, USA (d’ora innanzi denominato/a “Promotore”)</p>	<p>PPD Global Ltd., headquartered in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ United Kingdom, Fiscal Code and VAT n. GB 443 0878 47, through its Legal Representative, Dr Alessandra De Donatis as Attorney, (hereinafter the “CRO”), acting in the interests of Pfizer Inc., a Delaware Corporation with a place of business at 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, USA (hereinafter the “Sponsor”),</p>
e	and
<p>Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari - con sede legale in Via Ospedale, 54 – 09124 Cagliari, codice fiscale, partita IVA 03108560925 rappresentata dal Direttore</p>	<p>Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari-with registered offices at Via Ospedale, 54 – 09124 Cagliari - Italy, Tax code and VAT number 03108560925 herewith</p>

Generale Dott.ssa Chiara Seazzu (d'ora innanzi denominata l' "Ente")	represented by the General Manager Dr. Chiara Seazzu (henceforth "Entity")
la CRO, l'Ente di seguito individualmente indicati come la "Parte" e collettivamente come le "Parti"	PPD, Entity hereinafter individually referred to as "Party" and collectively as "Parties"
PREMESSO CHE:	
Le Parti hanno stipulato in data 3 Marzo 2022 un Contratto per la conduzione della Sperimentazione clinica su medicinali ("Contratto") dal titolo: "STUDIO DI FASE 3, IN APERTO, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO DI ENCORAFENIB E CETUXIMAB IN PRIMA LINEA CON O SENZA CHEMIOTERAPIA RISPETTO ALLO STANDARD TERAPEUTICO CON UNA FASE DI SAFETY LEAD-IN (SLI) DI ENCORAFENIB E CETUXIMAB IN COMBINAZIONE CON LA CHEMIOTERAPIA IN PARTECIPANTI CON TUMORE COLORETTALE METASTATICO BRAF V600E MUTATO" ("Sperimentazione") avente ad oggetto il Protocollo codice C4221015 ("Protocollo"), condotto sotto la responsabilità del Prof. Mario Scartozzi ("Sperimentatore principale").	The Parties executed on 3 March 2022 the Clinical Investigation Agreement for the clinical Trial ("Agreement") entitled: "AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST-LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E-MUTANT COLORECTAL CANCER" ("Trial") concerning the Protocol code C4221015 ("Protocol"), being conducted under the responsibility of prof. Mario Scartozzi ("Principal Investigator").
in data 12 aprile 2023 la CRO ha presentato al Comitato Etico Coordinatore al livello nazionale l'emendamento sostanziale relativo al "SA11_PA5+IMPD_Apr2023";	on 12 April 2023, the CRO presented the substantial amendment relating to "SA11_PA5+IMPD_Apr2023" to the Coordinating Ethics Committee at the national level;
in data 20 Aprile 2023 il Comitato Etico Coordinatore ha approvato l'emendamento sostanziale sopra citato;	on 20 April 2023 the Coordinating Ethics Committee approved the substantial amendment mentioned above;
previo mutuo accordo, le Parti desiderano emendare i termini del Contratto come stabilito nel presente documento.	, upon mutual agreement, the Parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.
TUTTO CIÒ PREMESSO, per il corrispettivo di valore ivi contenuto e che intende essere legalmente vincolato, le Parti convengono quanto segue:	NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the Parties agree as follows:

SI ATTESTA	WITNESSETH
<p>1 Oltre alla Versione 5 del Protocollo datata 20 dicembre 2022, l'Allegato A ("Budget") del Contratto dovrà essere rimosso nella sua interezza e sostituito con il Budget aggiornato allegato al presente documento e ivi incorporato per riferimento. I pagamenti ai sensi della presente Versione 5 del Protocollo decorreranno con l'approvazione da parte del Comitato etico, 20 Aprile 2023 ("Data di decorrenza del Budget"). I costi modificati sono applicabili solo agli esami/procedure effettivamente eseguiti dopo la Data di decorrenza del Budget. Le modifiche di seguito sono state implementate nel Contratto mediante il presente Emendamento 1: <i>aggiunta delle nuove coorti D ed E, aggiunta del testo relativo al follow-up a lungo termine (ogni tre mesi, aggiunta del testo integrativo per i mancati superamenti dello screening (Screening Failure, [SF]) (SF aggiuntivi consentiti previa approvazione del Promotore).</i></p>	<p>1 Further to Protocol Version 5 dated 20 December 2022, Exhibit A ("Budget") of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the revised Budget attached hereto and incorporated by reference herein. Payments under this Protocol Version 5 shall be effective upon Ethics Committee approval, 20 April 2023 ("Budget Effective Date"). Revised costs are only applicable to actual tests/procedures performed after the Budget Effective Date. The following changes were implemented into the Agreement by this Amendment 1: <i>addition of the new cohort D and E, addition of language for Long Term Follow up (every three months, additional language added for SFs (Additional SF permitted with prior sponsor approval).</i></p>
<p>2 Le Parti convengono inoltre che tutti i servizi erogati ai sensi del Contratto prima della Data di decorrenza del Budget e tutti i pagamenti relativi alle visite e alle procedure eseguite ai sensi delle versioni precedenti del Protocollo dovranno seguire il Budget precedente.</p>	<p>2 The Parties further agree that all services performed under the Agreement prior to the Budget Effective Date and all payments relating to visits and procedures performed under previous versions of the Protocol shall follow the former Budget.</p>
<p>3 Al momento del perfezionamento, il presente Emendamento 1 sarà reso parte integrante del Contratto e sarà incorporato in esso per riferimento.</p>	<p>3 Upon execution, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.</p>
<p>4 Tutti gli altri termini e condizioni del Contratto rimarranno pienamente vigenti ed efficaci. In caso di conflitto tra i termini del Contratto e il presente Emendamento 1, prevarranno i termini del presente Emendamento 1.</p>	<p>4 All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.</p>

<p>5 A tutti i termini in maiuscolo non altrimenti definiti nel presente devono essere attribuiti i significati stabiliti nel Contratto.</p>	<p>5 All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.</p>
<p>6 Il presente Emendamento 1 viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile..</p>	<p>6 This Amendment 1 is signed digitally in accordance with the current legislation. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.</p>
<p>Imposta di bollo assolta in modo virtuale ai sensi dell'art.15 DPR 642/72 con autorizzazione 153499/2016 del 18 ottobre 2016 dell'Agenzia delle Entrate - Ufficio Territoriale Milano 2.</p>	<p>Duty Stamps virtually paid pursuant to art.15 DPR 642/72 with authorization N. 153499/2016 dated 18 October 2016 by the Tax Agency – Ufficio Territoriale Milano 2.</p>
<p><i>La parte restante di questa pagina è stata lasciata intenzionalmente vuota. Allegati e pagina delle firme a seguire.</i></p>	<p><i>Remainder of this page is intentionally left blank, Exhibits and signature page to follow.</i></p>

<p>IN FEDE DI QUANTO SOPRA ESPOSTO, le Parti sottoscritte hanno perfezionato il presente Emendamento 1 dalla Data di decorrenza.</p>	<p>IN WITNESS WHEREOF, the undersigned Parties have executed this Amendment 1 as of the Effective Date.</p>
<p>Per CRO/ For CRO Il Procuratore / The Attorney in fact Dott.ssa/ Dr. Alessandra De Donatis Firma/Signature _____</p> <p>Per l'Ente/For Entity Il Direttore Generale /Director-General Dott.ssa / Dr. Chiara Seazzu, Firma/signature _____</p> <p>Per Presa visione ed accettazione / Lo Sperimentatore principale / Principal Investigator Prof. Mario Scartozzi Firma/signature _____</p>	

<p>ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA E TERMINI DI PAGAMENTO</p> <p>Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.</p>	<p>ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT AND PAYMENT TERMS</p> <p>Details of the information to be included in the budget annexed to the financial agreement are given below.</p>
<p>Protocollo Pfizer n. C4221015</p>	<p>Protocol Pfizer n. C4221015</p>
<p>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Titolo Protocollo: STUDIO DI FASE 3, IN APERTO, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO DI ENCORAFENIB E CETUXIMAB IN PRIMA LINEA CON O SENZA CHEMIOTERAPIA RISPETTO ALLO STANDARD TERAPEUTICO CON UNA FASE di SAFETY LEAD-IN (SLI) DI ENCORAFENIB E CETUXIMAB IN COMBINAZIONE CON LA CHEMIOTERAPIA IN PARTECIPANTI CON TUMORE COLORETTALE METASTATICO BRAF V600E-MUTATO - Numero Eudract: 2020-001288-99 - Fase dello studio <i>fase III</i> - Codice Protocollo: C4221015 Final Protocol Amendment 3, dated April 2021 - Promotore: Pfizer Inc., - CRO PPD Global Limited - Sperimentatore Principale: Prof. Mario Scartozzi – SC Oncologia Medica – PO “D. Casula” AOU Cagliari - Numero di pazienti previsti. 4 circa al centro, nello studio verranno arruolati circa 870 totali suddivisi nei tre bracci. - Studio competitivo 	<p>A1. Reference information for the Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Title of Protocol: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST-LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E-MUTANT COLORECTAL CANCER - Eudract number 2020-001288-99 - Study phase <i>Phase III</i> - Protocol Code: C4221015 Final Protocol Amendment 3, dated April 2021, - Sponsor: Pfizer Inc., - CRO: PPG Global Limited - Principal Investigator Dr. Mario Scartozzi - SC Oncologia Medica – PO “D. Casula” AOU Cagliari - Number of patients expected: approximately 4 at site level, approximately a total of 870 participants will be randomized subdivided in the three Arms. - Competitive Study

<p>- Durata dello studio: i partecipanti alla Fase 3 continueranno il trattamento fino alla progressione della malattia, tossicità inaccettabile, revoca del consenso, inizio della successiva terapia antitumorale o morte. Circa in Dicembre 2026</p>	<p>- Duration of study: Participants in Phase 3 will continue treatment until disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal of consent, initiation of subsequent anticancer therapy or death. Approximately on December 2026</p>																														
<p><u>Nome e indirizzo del Beneficiario:</u> Il pagamento delle somme dovute ai sensi del presente Contratto sarà intestato a:</p>	<p>Payee Name and Address: Payment of the sums due under this Agreement will be made payable to:</p>																														
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="289 615 688 716"> <p>PI Name: Nome dello Sperimentatore Principale:</p> </td> <td data-bbox="688 615 1385 716"> <p>Prof. Mario Scartozzi</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 716 688 819"> <p>Pfizer assigned Site ID: ID del Centro assegnato da Pfizer:</p> </td> <td data-bbox="688 716 1385 819"> <p>1054</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 819 688 888"> <p>Payee: Beneficiario:</p> </td> <td data-bbox="688 819 1385 888"> <p>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 888 688 957"> <p>Payee's address: Indirizzo del Beneficiario:</p> </td> <td data-bbox="688 888 1385 957"> <p>via Ospedale n. 54, 09124 Cagliari</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 957 688 1058"> <p>Payee's phone number: Numero di telefono del Beneficiario:</p> </td> <td data-bbox="688 957 1385 1058"> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1058 688 1192"> <p>Payee's AP/Payment Contact email address: CP/Pagamento Beneficiario indirizzo e-mail di contatto:</p> </td> <td data-bbox="688 1058 1385 1192"> <p>ser.bilancio@pec.aoucagliari.it</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1192 688 1262"> <p>VAT ID Number: Numero partita IVA:</p> </td> <td data-bbox="688 1192 1385 1262"> <p>03108560925</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1262 688 1297"> <p>Payment method:</p> </td> <td data-bbox="688 1262 1385 1297"> <p>Bank transfer (SWIFT/WIRE)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1297 688 1367"> <p>Pay to the order of (account holder):</p> </td> <td data-bbox="688 1297 1385 1367"> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1367 688 1402"> <p>Bank name:</p> </td> <td data-bbox="688 1367 1385 1402"> <p>BANCO di SARDEGNA S.p.a</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1402 688 1438"> <p>Bank city:</p> </td> <td data-bbox="688 1402 1385 1438"> <p>Cagliari</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1438 688 1474"> <p>IBAN:</p> </td> <td data-bbox="688 1438 1385 1474"> <p>IT27Q01015 04800 000070277219</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1474 688 1509"> <p>Bank code (SWIFT/BIC):</p> </td> <td data-bbox="688 1474 1385 1509"> <p>SARDIT31XXX</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1509 688 1545"> <p>Bank code (ABI-CAB):</p> </td> <td data-bbox="688 1509 1385 1545"> <p>01015 / 04800</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="289 1545 688 1608"> <p>Memo to accompany each payment:</p> </td> <td data-bbox="688 1545 1385 1608"> </td> </tr> </table>		<p>PI Name: Nome dello Sperimentatore Principale:</p>	<p>Prof. Mario Scartozzi</p>	<p>Pfizer assigned Site ID: ID del Centro assegnato da Pfizer:</p>	<p>1054</p>	<p>Payee: Beneficiario:</p>	<p>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari</p>	<p>Payee's address: Indirizzo del Beneficiario:</p>	<p>via Ospedale n. 54, 09124 Cagliari</p>	<p>Payee's phone number: Numero di telefono del Beneficiario:</p>		<p>Payee's AP/Payment Contact email address: CP/Pagamento Beneficiario indirizzo e-mail di contatto:</p>	<p>ser.bilancio@pec.aoucagliari.it</p>	<p>VAT ID Number: Numero partita IVA:</p>	<p>03108560925</p>	<p>Payment method:</p>	<p>Bank transfer (SWIFT/WIRE)</p>	<p>Pay to the order of (account holder):</p>		<p>Bank name:</p>	<p>BANCO di SARDEGNA S.p.a</p>	<p>Bank city:</p>	<p>Cagliari</p>	<p>IBAN:</p>	<p>IT27Q01015 04800 000070277219</p>	<p>Bank code (SWIFT/BIC):</p>	<p>SARDIT31XXX</p>	<p>Bank code (ABI-CAB):</p>	<p>01015 / 04800</p>	<p>Memo to accompany each payment:</p>	
<p>PI Name: Nome dello Sperimentatore Principale:</p>	<p>Prof. Mario Scartozzi</p>																														
<p>Pfizer assigned Site ID: ID del Centro assegnato da Pfizer:</p>	<p>1054</p>																														
<p>Payee: Beneficiario:</p>	<p>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari</p>																														
<p>Payee's address: Indirizzo del Beneficiario:</p>	<p>via Ospedale n. 54, 09124 Cagliari</p>																														
<p>Payee's phone number: Numero di telefono del Beneficiario:</p>																															
<p>Payee's AP/Payment Contact email address: CP/Pagamento Beneficiario indirizzo e-mail di contatto:</p>	<p>ser.bilancio@pec.aoucagliari.it</p>																														
<p>VAT ID Number: Numero partita IVA:</p>	<p>03108560925</p>																														
<p>Payment method:</p>	<p>Bank transfer (SWIFT/WIRE)</p>																														
<p>Pay to the order of (account holder):</p>																															
<p>Bank name:</p>	<p>BANCO di SARDEGNA S.p.a</p>																														
<p>Bank city:</p>	<p>Cagliari</p>																														
<p>IBAN:</p>	<p>IT27Q01015 04800 000070277219</p>																														
<p>Bank code (SWIFT/BIC):</p>	<p>SARDIT31XXX</p>																														
<p>Bank code (ABI-CAB):</p>	<p>01015 / 04800</p>																														
<p>Memo to accompany each payment:</p>																															
<p>A2. Oneri e compensi Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:</p>	<p>A2. Costs and payments Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study Include, by way of example, the following items:</p>																														

<ul style="list-style-type: none"> - Oneri fissi per il Comitato Etico: già versati prima della presentazione dello Studio al Comitato Etico - Compenso lordo a paziente incluso nello studio viene riportato nella tabella “Costo per Soggetto”: 5.399,80 euro supponendo che il paziente completi tutte le visite. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fixed costs for the Ethics Committee (already paid before the submission of the Study to the Ethic Commeeetee - Gross payment per patient included in the study is reported into the Table “Per Subject Costs” Will be 5.399,80 euros assuming the patient completes all visits.
<p>A 3. Copertura assicurativa: In accordo all’art. 8.1 Il Promotore dichiara di aver stipulato adeguata polizza assicurativa (n. 891569, con la Compagnia <i>AIG Europe_S.A.</i>) 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 approvata dal Comitato Etico.</p>	<p>A 3. Insurance cover: According the article 8.1 The Sponsor confirms that it has taken out a third party liability insurance policy (no. 891569, with the insurer <i>AIG Europe S.A.</i>) to cover the risk of injury to patients from taking part in the Trial, in accordance with M.D. of 14 July 2009). The Insurance Policy was been approved by the Ethic Commeeetee</p>
<p>A4. Liquidazione e fatture</p>	<p>A4. Liquidation and invoices</p>
<p>1. La CRO effettuerà il/i pagamento/i delle spese di start-up per l’importo/gli importi elencati nelle tabelle di budget di seguito entro 45 giorni dalla stipula del presente Contratto. Nessun altro pagamento sarà corrisposto all’Ente fino a quando non sarà completato quanto segue: (1) esecuzione del Contratto, (2) invio di tutti i documenti normativi alla CRO, e (3) approvazione del Comitato Etico.</p>	<p>1. CRO will make the start-up fee payment(s) in the amount(s) listed in the budget table below within 45 days of execution of this Agreement. No other payment will be made to the Institution until the following are completed: (1) execution of the Agreement, (2) submission of all regulatory documents to the CRO, and (3) Ethical Committee’s approval.</p>
<p>Se il Contratto viene risolto prima che siano stati maturati tutti gli importi corrisposti, la differenza deve essere restituita alla CRO. immediatamente ai sensi della Sezione 13 (Rimborsi) riportata di seguito.</p>	<p>If the Agreement is terminated before all payments are earned, the remainder must be returned to the CRO immediately in accordance with Section 13 (Refunds) below.</p>
<p>2. Compenso per soggetto: Il compenso per soggetto come definito nelle tabelle di budget di seguito è basato sul completamento di tutte le visite e le procedure in accordo alle specifiche della Sperimentazione delineate nel Protocollo. I pagamenti saranno calcolati sulla base dei Dati della Sperimentazione inseriti nelle cartelle elettroniche di raccolta dati e saranno corrisposti fintanto che il centro agisca in conformità con il Protocollo e con i</p>	<p>2. Per Subject Cost: The Per-Subject Cost as defined in the budget tables below is based upon completion of all visits and procedures in accordance with the Trail specifications set forth in the Protocol. Payments will be calculated based on Trial Data entered into EDC system and will be paid as long as the site is in compliance with the Protocol and the terms of the Agreement including the submission of an invoice where required.</p>

termini del Contratto tra cui la presentazione di una fattura laddove richiesto.	
<p>La CRO effettuerà i pagamenti con cadenza trimestrale entro trenta (30) giorni dalla ricezione della fattura da parte dell'Ente.</p> <p>La fattura deve essere emessa secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore /CRO, come dettagliato nella Sezione 11 (Fatture & Pagamenti).</p>	<p>CRO will make payments on a quarterly basis within thirty (30) days from the day of receipt of them by the Entity.</p> <p>The invoice must be issued according to what accrued in the reference period, on the basis of a specific invoice request by the Sponsor / CRO, as detailed in Section 11 (Invoices & Payments).</p>
<p>3. <u>Costi relativi a trattamenti aggiuntivi</u> Oltre al compenso per Soggetto, la CRO pagherà all'Ente gli altri Costi aggiuntivi relativi al trattamento, come indicato nelle tabelle del budget. L'Ente presenterà le richieste di pagamento per i Costi aggiuntivi relativi al trattamento in conformità con la Sezione 11 (Fatture & Pagamenti), incluso l'invio di qualsiasi documentazione giustificativa o delle ricevute per spese aggiuntive. Eventuali importi definiti come fatturabili nelle tabelle del budget dovranno essere fatturati in occasione delle visite o alle scadenze ivi specificate,</p>	<p>3. <u>Additional Treatment Related Costs:</u> In addition to the Per-Subject Costs, CRO will pay Entity for the other Additional Treatment Related Costs as set forth in budget table. Entity shall submit requests for payment for Additional Treatment Related Costs in accordance with Section 11 (Invoices & Payments), including submission of any back-up documentation or receipts for pass-through expenses. Any costs designated as invoiceable in budget table should be invoiced at the visits or timepoints specified therein.</p>
<p>4. <u>Altri costi relativi allo Studio:</u> Oltre ai costi coperti nelle altre due sezioni delle tabelle del budget, la CRO pagherà l'Ente per le altre spese relative alla Sperimentazione come indicato nelle tabelle del budget. L'Ente dovrà inoltrare le richieste di pagamento per gli altri costi relativi allo Studio in conformità con la Sezione 11 (Fatture & Pagamenti), incluso l'invio dell'eventuale documentazione giustificativa o delle ricevute per spese aggiuntive. Ogni spesa aggiuntiva non procedurale sarà corrisposta solo per l'importo realmente speso, fino all'importo massimo indicato nelle tabelle di budget , senza aumentare il costo. Ogni costo descritto come fatturabile nelle tabelle del budget deve essere inviato per il pagamento o fatturato, ove applicabile, in occasione delle visite o alle scadenze ivi specificate</p>	<p>4. <u>Other Study-Level Costs:</u> In addition to costs covered in the other two sections of budget tables, CRO will pay Institution for the other Trial-Level Costs as set forth in the budget tables. Institution shall submit requests for payment for other Study-Level Costs in accordance with Section 11 (Invoices & Payments), including submission of any back-up documentation or receipts for pass-through expenses. Any non-procedural pass-through expenses will be paid only in the amount actually incurred, up to the maximum amounts shown in budget tables, with no mark-up in cost. Any costs designated as invoiceable in budget tables should be submitted for payment or invoiced, where applicable, at the visits or timepoints specified therein.</p>
<p>5. <u>Pagamento finale:</u> Il pagamento finale sarà pagato al momento della revisione finale e</p>	<p>5. <u>Final Payment:</u> The final payment will be paid upon final review and acceptance</p>

<p>dell'accettazione di tutti i dati di studio per i soggetti dello studio da parte del Promotore / CRO, il completamento di tutte le questioni amministrative richieste da parte dello Sperimentatore Principale e/o dell'Ente, incluso, ma non limitato a, risoluzione di tutte le criticità in sospeso e restituzione di qualsiasi attrezzatura richiesta dal Promotore, fornita dal Promotore o da un fornitore.</p>	<p>of all Study Data for Study Subjects by [Pfizer / CRO], completion of all required administrative matters by the Principal Investigator and/or Entity, including, but not limited to, resolution of all outstanding queries, and the return of any Pfizer or Vendor-provided Equipment requested by Pfizer.</p>
<p>6. Nessun pagamento. L'Ente non sarà pagato per i Soggetti dello Studio il cui arruolamento nella Sperimentazione sia avvenuto in violazione dei criteri di inclusione stabiliti nel Protocollo o dei quali non sia possibile analizzare i Dati della Sperimentazione a causa di deviazioni dal Protocollo, della mancanza di documentazione adeguata o cartelle raccolte dati non verificabili, non corrette o incomplete.</p>	<p>6. No Payment. Entity will not be paid for any Study Subjects whose enrollment in the Trial deviates from the Protocol's eligibility criteria or from whom Trial Data cannot be analyzed because of Protocol deviations, lack of proper records or incomplete, uncorrected or unverifiable CRFs.</p>
<p>7. Farmaco sperimentale: In virtù del Articolo 4 del presente Contratto, il Promotore o il fornitore delegato fornirà gratuitamente il Farmaco Pfizer Encorafenib + Cetuximab e la relativa SOC e ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit di laboratorio, binder, consensi informati, ecc.).</p>	<p>7. Investigational Drug: Per Section 4 of this Agreement, the Sponsor or designated vendor will provide free the Pfizer Drug Encorafenib + Cetuximab and the related SOC and other materials required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (laboratory kits, binder, informed consent form etc.).</p>
<p>8. Standard di cura: Il compenso per tutte le attività richieste dal Protocollo da svolgere da parte dell'Ente è incluso nel budget, come descritto nelle tabella</p>	<p>8. Standard of Care: Compensation for all Protocol-required activities to be performed by Entity is included in the budget as documented in table.</p>
<p>9. Fallimenti dello screening: si definisce "fallimento dello screening" un soggetto che ha dato il proprio consenso ma che non soddisfa i criteri della visita di screening ed è pertanto non idoneo all'arruolamento nella Sperimentazione. I Fallimenti dello screening saranno rimborsati come delineato nelle tabelle di budget. Per ricevere il pagamento per i Fallimenti dello screening, devono essere compilate le CRF dello screening. L'Ente richiederà il pagamento di ciascun Fallimento dello screening, in conformità con la Sezione 11 (Fatture & Pagamenti), specificando il numero di screening del</p>	<p>9. Screen Failures: A "Screen Failure" is a consented subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Trial. Screen Failures will be reimbursed as outlined in the budget table. To receive payment for Screen Failures, the Screening CRFs must be completed. Entity shall request payment for each Screen Failure in accordance with Section 11 (Invoices & Payments), specifying the candidate's screening number (or other unique identifier) and the date of the Screen Failure.</p>

<p>candidato (o altro identificativo univoco) e la data del Fallimento dello screening.</p>	
<p>Visite non programmate: Per ogni visita non programmata, verrà pagato all’Ente l’importo di € 61,48 (tempo della study coordinator e inserimento dati) Tutti gli importi per altri esami effettivamente eseguiti durante questa visita, saranno corrisposti secondo la tabella delle procedure aggiuntive. la CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all’Ente tutti i costi risultanti da eventuali prestazioni/esami aggiuntivi non programmati derivanti dalla partecipazione del soggetto allo Studio, non previste nelle tabelle delle procedure aggiuntive, ma ritenute indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione secondo il giudizio dello Sperimentatore. Il rimborso sarà effettuato secondo Tariffario Aziendale e solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO e approvati per iscritto dallo stesso. L’Ente dovrà richiedere il pagamento per ogni visita non programmata (UV) in conformità alla Sezione 11 (Fatture e pagamenti), specificando l’ identificatore univoco del candidato e la data dell’UV.</p>	<p>Unscheduled visits: For each unscheduled visit, the amount of € 61.48 (study coordinator and admin data entry time) will be paid to the Entity. All amounts for other tests actually performed during this visit, will be paid according to the additional procedures table. The CRO will also reimburse the Entity for all costs resulting from any additional unscheduled services / examinations deriving from the subject's participation in the Study, not provided for in the tables of additional procedures, but considered indispensable for the correct clinical management of the patient in Trial according to the Investigator's judgment. The reimbursement will be made according to the “Company Rates” and only on condition that such activities and the related costs are promptly communicated, justified and documented in writing to the Sponsor / CRO and approved in writing by the same. Entity shall request payment for each Unscheduled visits (UV) in accordance with Section 11 (Invoices & Payments), specifying the candidate’s unique identifier and the date of the UV.</p>
<p>10. <u>Esami, trattamenti o procedure aggiuntive:</u> Le Parti convengono che le tabelle del budget includono tutti i costi correlati alla Sperimentazione, come specificato nel Protocollo. L’Ente non sarà rimborsato per eventuali esami, trattamenti o procedure aggiuntivi non richiesti dal Protocollo o non specificati nel Contratto o nel presente Allegato A, a meno che tali ulteriori esami, trattamenti o procedure non siano stati preventivamente approvati dal Promotore o dalla CRO o da parte di chi si occupa del Trattamento delle lesioni causate dalla Sperimentazione, come descritto di seguito.</p>	<p>10. <u>Additional Testing, Treatment or Procedures:</u> The Parties agree that the budget table includes all Trial-related costs, as referenced in the Protocol. Entity will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the Agreement or this Attachment A, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by Sponsor or CRO or part of Research Injury Treatment.</p>
<p>11. <u>Fatture & Pagamenti:</u></p>	<p>11. <u>Invoices & Payments:</u></p>

<p>La CRO effettuerà i pagamenti con cadenza trimestrale entro trenta (30) giorni dalla ricezione della fattura da parte dell'Ente.</p> <p>La fattura deve essere emessa secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore /CRO.</p> <p>Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore /CRO dovrà essere inviato al seguente indirizzo: ser.bilancio@pec.aoucagliari.it e nella causale di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo, il n. EudraCT (se applicabile), il nome dello Sperimentatore Principale, la causale di riferimento del pagamento (tranche di pagamento, chiusura dello studio, etc.), il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti, il numero di esami suddiviso per tipologia e con il relativo costo unitario.</p>	<p>CRO will make payments on a quarterly basis within thirty (30) days of receipt of invoice from the Entity.</p> <p>The invoice must be issued according to what accrued in the reference period, on the basis of a specific request for invoice issuance by the Sponsor / CRO.</p> <p>The prospectus / supporting report prepared by the Sponsor / CRO must be sent to the following address: ser.bilancio@pec.aoucagliari.it and in the reason for payment must be specified: the cod. Protocol, no. EudraCT (if applicable), the name of the Principal Investigator, the reference reason for the payment (payment tranche, study closure, etc.), the reference period, the number and code of patients, the number of examinations divided by type and with the relative unit cost.</p>
<p>Per i costi non riportati nella tabella di budget le richieste di pagamento o rimborso o le fatture non devono essere presentate dall'Ente fino a quando non sia stato sottoscritto un emendamento al contratto.</p>	<p>For any costs not in the budget table, requests for payment or reimbursement or invoices must not be submitted by Entity until a contract amendment has been executed.</p>
<p>Per velocizzare il pagamento, tali fatture possono essere accompagnate da una copia dell'emendamento.</p>	<p>To expedite payment, such invoices can be accompanied by a copy of the amendment.</p>
<p>Le fatture devono essere intestate a PPD Global Limited Granta Park Great Abington, Cambridge, CB21 6GQ Regno Unito Tutte le fatture devono riportare la Partita IVA di PPD Global Limited: GB 443 0878 47 Le Fatture devono essere inviate in PDF a: PPDGreenphirePaymentsSupport.sm@ppd.com</p>	<p>Invoices must be in the name of PPD Global Limited Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GQ - UK Invoices should quote PPD Global Limited's VAT number: GB 443 0878 47 Invoices must be sent in PDF to: PPDGreenphirePaymentsSupport.sm@ppd.com</p>
<p>Le seguenti informazioni dovranno essere fornite quando si invia una fattura:</p>	<p>The following information shall be provided when submitting an invoice:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Numero della fattura • Data della fattura • Importo della fattura 	<ul style="list-style-type: none"> • Invoice number • Invoice date • Invoice amount

<ul style="list-style-type: none"> • Nome dello Sperimentatore principale • Nome e indirizzo dell'Ente/Centro o sito • L'ID del Centro assegnato da Pfizer (come elencato sopra) • Identificativo o numero del Protocollo • Numero del sottoprogetto (se fornito da Pfizer) • Numero di progetto della CRO • Indirizzo della CRO (sopra elencato) • Numero di partita IVA • Qualsiasi spesa IVA, la percentuale dell'IVA rilevante o l'indicazione di un'"inversione contabile" secondo necessità 	<ul style="list-style-type: none"> • Principal Investigator name • Institution/Center or Site Name and Address • Pfizer assigned Site Id (as listed above) • Protocol Identifier or Number • Subproject Number (if Pfizer supplied) • CRO Project Number • CRO Address (listed above) • VAT registration number • Any VAT charge, relevant VAT percentage or indication of a 'reverse charge' as appropriate
<ul style="list-style-type: none"> • Eventuali altri elementi richiesti dalle pratiche, regolamenti o leggi in vigore nella propria giurisdizione. 	<ul style="list-style-type: none"> • Any other items required by local custom, regulation or law in your jurisdiction.
<p>La mancata inclusione delle informazioni richieste in tutte le richieste di pagamento o rimborso o nelle fatture causerà un ritardo nel pagamento.</p>	<p>Failure to include required information on all requests for payment or reimbursement or invoices will result in delayed payment.</p>
<p>12. Rimborsi: Per confermare il processo della restituzione di un rimborso, l'Ente dovrà contattare l'indirizzo investigatorpayments@pfizer.com, o a un altro indirizzo che potrà essere di volta in volta comunicato all'Ente.</p>	<p>12. Refunds: To confirm process for return of refunds, Entity shall contact investigatorpayments@pfizer.com, or at such other address as may be communicated to Institution from time to time.</p>
<p>13. Richieste di informazioni:</p>	<p>13. Inquiries:</p>
<p>Tutte le richieste di informazioni riguardanti i motivi per ogni rifiuto, o mancata approvazione di una richiesta di pagamento o rimborso o fattura devono essere inviate al monitor dello studio</p>	<p>All inquiries regarding the reasons for any denial of, or failure to approve, a request for payment or reimbursement or invoice must be directed to the Study monitor</p>

BUDGET PHASE III Coorte A, B, C

Tabella 1/Table 1

Overhead / Spese Generali	16%	
PER SUBJECT COST / COSTI PER SOGGETTO		
Visita / Visit	Descrizione / Description	Costo per visita comprensivo di Spese Generali / Cost Per Visit with OH
Visita 1 / Visit 1	Pre Screening	165,88
Visita 2 / Visit 2	Screening Day -28 to -1	551,00
Visita 3 / Visit 3	Ciclo 1 Giorno 1 / Cycle 1 Day 1	352,64
Visita 4 / Visit 4	Ciclo 1 Giorno 15 / Cycle 1 Day 15	124,12
Visita 5 / Visit 5	Ciclo 2 Giorno 1 / Cycle 2 Day 1	290,00
Visita 6 / Visit 6	Ciclo 2 Giorno 15 / Cycle 2 Day 15	145,00
Visita 7 / Visit 7	Ciclo 3 Giorno 1 / Cycle 3 Day 1	414,12
Visita 8 / Visit 8	Ciclo 3 Giorno 15 / Cycle 3 Day 15	124,12
Visita 9 / Visit 9	Ciclo 4 Giorno 1 / Cycle 4 Day 1	310,88
Visita 10 / Visit 10	Ciclo 4 Giorno 15 / Cycle 4 Day 15	124,12
Visita 11 / Visit 11	Ciclo 5 Giorno 1 / Cycle 5 Day 1	414,12
Visita 12 / Visit 12	Ciclo 5 Giorno 15 / Cycle 5 Day 15	145,00
Visita 13 / Visit 13	Ciclo 6 Giorno 1 / Cycle 6 Day 1	290,00
Visita 14 / Visit 14	Ciclo 6 Giorno 15 / Cycle 6 Day 15	124,12
Visita 15 / Visit 15	Ciclo 7 Giorno 1 / Cycle 7 Day 1	435,00
Visita 16 / Visit 16	Ciclo 7 Giorno 15 / Cycle 7 Day 15	124,12
Visita 17 / Visit 17	Ciclo 8 Giorno 1 / Cycle 8 Day 1	290,00

Visita 18 / Visit 18	Ciclo 8 Giorno 15 / Cycle 8 Day 15	145,00
Visita 19 / Visit 19	Fine del Trattamento / End-of- Treatment	415,28
Visita 20 / Visit 20	Follow-up	415,28
IMPORTO TOTALE A PAZIENTE / TOTAL AMOUNT FOR PATIENT		5.399,80

**PROCEDURE AGGIUNTIVE DELLA FASE III CHE POTREBBERO NON ESSERE APPLICABILI A TUTTI I PAZIENTI/
ADDITIONAL PROCEDURES THAT MAY NOT APPLY TO ALL PATIENTS**

	Procedure aggiuntive che potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti / Additional Procedures that may not apply to all Patients	COMMENTI / COMMENTS	COSTI/ COST 16% di Spese Generali dovrà essere aggiunto al costo / 16% OH will have to be added to cost
Costi aggiuntivi relativi al trattamento / Additional Treatment Related Costs	Consenso Pediatrico / Pediatric Assent		18,00
	Test di Gravidanza su siero / Serum pregnancy test		21,00
	Da fatturare / TO BE INVOICED		
	Test di Gravidanza Urine / Urine Pregnancy Test		16,00
	FSH		40,00
	ECOG PS		17,00
	Esame Obiettivo mirato / Targeted Physical Exam		73,00
	BSA		17,00
	Infusione di Cetuximab IV (solo Bracci A e B) / Cetuximab IV infusion (Arms A and B only)		228,00
	Somministrazione di oxaliplatino (solo braccio C) / Oxaliplatin administration (Arm C only)		228,00
	mFOLFOX6 o FOLFIRI (Solo braccio B)mFOLFOX6 or FOLFIRI (Arms B only)		228,00
	mFOLFOX6 or FOLFIRI (Solo braccio C)		228,00

	/mFOLFOX6 or FOLFIRI (Arms C only)		
	Somministrazione di bevacizumab (opzionale) (solo braccio C) / Bevacizumab administration (optional) (Arm C only)		228,00
	Campioni farmacocinetici (solo bracci A e B) / PK Samples (Arms A and B only)		22,00
	Study Coordinator Fees		27,00
	Admin/Data Entry		26,00

**PROCEDURE AGGIUNTIVE NON INCLUDE NEL COSTO A PAZIENTE (Procedure non legate a una visita specifica) - Tutte le spese comprensive di spese generali /
ADDITIONAL PROCEDURES NOT INCLUDED IN THE PER SUBJECT COST
(Procedures not tied to a specific visit) - All Fees Inclusive of Overhead**

Procedure/Procedura	Commenti / Comments	Costo / Cost
Quota di start-up della farmacia / Pharmacy start-up fee	Da fatturare, una tantum dopo la firma del presente Contratto / To be invoiced, one-time fee after the signature of this Agreement	600,00
Quota Amministrativa di start-up / Admin start-up fee	Da fatturare, una tantum dopo la firma del presente Contratto / To be invoiced, one-time fee after the signature of this Agreement	1.497,00
Quota di Radiologia / Radiology Fee	Da fatturare, una tantum dopo la firma del presente Contratto / To be invoiced, one-time fee after the signature of this Agreement	381,00
Archivio della Documentazione / Record Archiving	Da fatturare, una tantum alla chiusura / To be invoiced, one-time fee at close out	419,00
Consenso informato / Informed Consent	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	41,76
Storia Medica / Medical history	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	45,24
Laboratori centrali (raccolta, preparazione, invio) / Central Labs (collect,prep,ship)	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	62,64
Compenso Study Coordinator / Study Coordinator Fees	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	31,32

Inserimento Dati / Admin/Data Entry	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred..	30,16
Questionari PRO /PRO Assessments	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	20,88
ECOG PS	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	19,72
Esame fisico Completo / Comprehensive Physical Exam	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred..	112,52
Triplo Elettrocardio a 12 derivazioni / Triplicate 12-lead ECG	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	104,40
Mancato Screening / Screen Fails (pre-screen V1)	N. 26 Mancati Screening da fatturare per procedure indicate secondo la presente tabella. I mancati screening aggiuntivi richiederanno una preventiva approvazione del Promotore / N. 26 SFs to be invoice per procedure in accordance to this table. Additional SFs require a prior Sponsor approval	INV
Mancato Screening / Screen Fails (V 2)	N. 19 Mancati Screening da fatturare per procedure indicate secondo la presente tabella. I mancati screening aggiuntivi richiederanno una preventiva approvazione del Promotore / N. 19 SFs to invoice per procedure in accordance to this table. Additional SFs will require a prior Sponsor approval	INV
Visite non programmate / Unscheduled visits	Da fatturare se effettuata (visita non programmata o ripetizione lab). / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	61,48
Cicli oltre 8 D1 / Cycles beyond 8: D1	EDC-driven, per ciclo (nessuna fattura richiesta/ EDC-driven, per cycle (no invoice required).	290,00
Cicli oltre 8 D15 (Cycles beyond 8: D15	EDC-driven, per ciclo (nessuna fattura richiesta) / EDC-driven, per cycle (no invoice required).	145,00
TAC Torace / CT Chest	Da fatturare se effettuata. TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	716,88
TAC Addome / CT Abdomen	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	854,92
TAC bacino / CT Pelvis	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	604,36

Risonanza Magnetica Torace / MRI Chest	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	1.034,72
Risonanza Magnetica Addome / MRI Abdomen	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	1.018,48
Risonanza Magnetica bacino / MRI Pelvis	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	932,64
TAC Cervello / CT Brain	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	679,76
Risonanza magnetica Cervello / MRI Brain	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	1.136,80
Scintigrafia Ossea / Bone Scan	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	460,52
Monitoraggio ECG continuo / Continuous ECG Monitoring	Da fatturare se effettuata secondo il Protocollo / To be invoiced as incurred per Protocol.	163,56
Esame dermatologico / Dermatologic Exam	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata).To be invoiced as incurred (unscheduled visit).	124,12
Esame Ematologico / Hematology	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio).To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	26,68
Esami ematochimici / Blood Chemistry	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	53,36
Coagulazione / Coagulation	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	9,28
Analisi Urine / Urinalysis	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	4,64
Test di Gravidanza su siero / Serum Pregnancy Test	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	24,36
Test di gravidanza su urine / Urine Pregnancy Test	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	18,56
Nuova Biopsia del Tumore / Fresh Tumor Biopsy	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	380,48

tessuto tumorale da archivio / Archival Tumor Tissue	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	76,56
DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) testing	Max 1 per subject	193.72

BUDGET PHASE III Coorte D, E

Tabella 1/Table 1

Overhead / Spese Generali	16%	
PER SUBJECT COST / COSTI PER SOGGETTO		
Visita / Visit	Descrizione / Description	Costo per visita comprensivo di Spese Generali / Cost Per Visit with OH
Visita 1 / Visit 1	Pre Screening	165,88
Visita 2 / Visit 2	Screening Day -28 to -1	551,00
Visita 3 / Visit 3	Ciclo 1 Giorno 1 / Cycle 1 Day 1	352,64
Visita 4 / Visit 4	Ciclo 1 Giorno 15 / Cycle 1 Day 15	124,12
Visita 5 / Visit 5	Ciclo 2 Giorno 1 / Cycle 2 Day 1	290,00
Visita 6 / Visit 6	Ciclo 2 Giorno 15 / Cycle 2 Day 15	145,00
Visita 7 / Visit 7	Ciclo 3 Giorno 1 / Cycle 3 Day 1	414,12
Visita 8 / Visit 8	Ciclo 3 Giorno 15 / Cycle 3 Day 15	124,12
Visita 9 / Visit 9	Ciclo 4 Giorno 1 / Cycle 4 Day 1	310,88
Visita 10 / Visit 10	Ciclo 4 Giorno 15 / Cycle 4 Day 15	124,12
Visita 11 / Visit 11	Ciclo 5 Giorno 1 / Cycle 5 Day 1	414,12
Visita 12 / Visit 12	Ciclo 5 Giorno 15 / Cycle 5 Day 15	145,00
Visita 13 / Visit 13	Ciclo 6 Giorno 1 / Cycle 6 Day 1	290,00
Visita 14 / Visit 14	Ciclo 6 Giorno 15 / Cycle 6 Day 15	124,12
Visita 15 / Visit 15	Ciclo 7 Giorno 1 / Cycle 7 Day 1	435,00
Visita 16 / Visit 16	Ciclo 7 Giorno 15 / Cycle 7 Day 15	124,12
Visita 17 / Visit 17	Ciclo 8 Giorno 1 / Cycle 8 Day 1	290,00
Visita 18 / Visit 18	Ciclo 8 Giorno 15 / Cycle 8 Day 15	145,00

Visita 19 / Visit 19	Fine del Trattamento / End-of-Treatment	415,28
Visita 20 / Visit 20	Follow-up	415,28
IMPORTO TOTALE A PAZIENTE / TOTAL AMOUNT FOR PATIENT		5.399,80

**PROCEDURE AGGIUNTIVE DELLA FASE III CHE POTREBBERO NON ESSERE APPLICABILI A TUTTI I PAZIENTI/
ADDITIONAL PROCEDURES THAT MAY NOT APPLY TO ALL PATIENTS**

	Procedure aggiuntive che potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti / Additional Procedures that may not apply to all Patients	COMMENTI / COMMENTS	COSTI/ COST 16% di Spese Generali dovrà essere aggiunto al costo / 16% OH will have to be added to cost
Costi aggiuntivi relativi al trattamento / Additional Treatment Related Costs	Consenso Pediatrico / Pediatric Assent		18,00
	Test di Gravidanza su siero / Serum pregnancy test		21,00
Da fatturare / TO BE INVOICED	Test di Gravidanza Urine / Urine Pregnancy Test		16,00
	FSH		40,00
	ECOG PS		17,00
	Esame Obiettivo mirato / Targeted Physical Exam		73,00
	BSA		17,00
	Infusione di Cetuximab IV (solo Braccio D) / Cetuximab IV infusion (Arm D only)		228,00
	FOLFIRI (Bracci D e E) (Arms D and E)		228,00
	Somministrazione di bevacizumab (solo Braccio E) (opzionale)/ Bevacizumab administration (optional) (Arm E only)		228,00
	Campioni farmacocinetici (solo braccio D) / PK Samples (Arm D only)		22,00
	Study Coordinator Fees		27,00
Admin/Data Entry		26,00	

**PROCEDURE AGGIUNTIVE NON INCLUSE NEL COSTO A PAZIENTE (Procedure non legate a una visita specifica) - Tutte le spese comprensive di spese generali /
ADDITIONAL PROCEDURES NOT INCLUDED IN THE PER SUBJECT COST (Procedures not tied to a specific visit) - All Fees Inclusive of Overhead**

Procedure/Procedura	Commenti / Comments	Costo / Cost
Quota di start-up della farmacia / Pharmacy start-up fee	Da fatturare, una tantum dopo la firma del presente Contratto / To be invoiced, one-time fee after the signature of this Agreement	600,00
Quota Amministrativa di start-up / Admin start-up fee	Da fatturare, una tantum dopo la firma del presente Contratto / To be invoiced, one-time fee after the signature of this Agreement	1.497,00
Quota di Radiologia / Radiology Fee	Da fatturare, una tantum dopo la firma del presente Contratto / To be invoiced, one-time fee after the signature of this Agreement	381,00
Archivio della Documentazione / Record Archiving	Da fatturare, una tantum alla chiusura / To be invoiced, one-time fee at close out	419,00
Consenso informato / Informed Consent	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	41,76
Storia Medica / Medical history	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	45,24
Laboratori centrali (raccolta, preparazione, invio) / Central Labs (collect,prep,ship)	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	62,64
Compenso Study Coordinator / Study Coordinator Fees	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	31,32
Inserimento Dati / Admin/Data Entry	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred..	30,16
Questionari PRO /PRO Assessments	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	20,88
ECOG PS	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	19,72
Esame fisico Completo / Comprehensive Physical Exam	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred..	112,52

Triplo Elettrocardio a 12 derivazioni / Triplicate 12-lead ECG	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	104,40
Mancato Screening / Screen Fails (pre-screen V1)	N. 1 Mancati Screening da fatturare per procedure indicate secondo la presente tabella. I mancati screening aggiuntivi richiederanno una preventiva approvazione del Promotore / N. 26 SFs to be invoice per procedure in accordance to this table. Additional SFs require a prior Sponsor approval	INV
Mancato Screening / Screen Fails (V 2)	N. 1 Mancati Screening da fatturare per procedure indicate secondo la presente tabella. I mancati screening aggiuntivi richiederanno una preventiva approvazione del Promotore / N. 19 SFs to invoice per procedure in accordance to this table. Additional SFs will require a prior Sponsor approval	INV
Visite non programmate / Unscheduled visits	Da fatturare se effettuata (visita non programmata o ripetizione lab). / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	61,48
Cicli oltre 8 D1 / Cycles beyond 8: D1	EDC-driven, per ciclo (nessuna fattura richiesta/ EDC-driven, per cycle (no invoice required).	290,00
Cicli oltre 8 D15 (Cycles beyond 8: D15	EDC-driven, per ciclo (nessuna fattura richiesta) / EDC-driven, per cycle (no invoice required).	145,00
TAC Torace / CT Chest	Da fatturare se effettuata. TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	716,88
TAC Addome / CT Abdomen	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	854,92
TAC bacino / CT Pelvis	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	604,36
Risonanza Magnetica Torace / MRI Chest	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	1.034,72
Risonanza Magnetica Addome / MRI Abdomen	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	1.018,48
Risonanza Magnetica bacino / MRI Pelvis	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	932,64
TAC Cervello / CT Brain	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	679,76
Risonanza magnetica Cervello / MRI Brain	Da fatturare se effettuata TC o RM ma non entrambe / To be invoiced as incurred. CT or MRI but not both.	1.136,80

Scintigrafia Ossea / Bone Scan	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	460,52
Monitoraggio ECG continuo / Continuous ECG Monitoring	Da fatturare se effettuata secondo il Protocollo / To be invoiced as incurred per Protocol.	163,56
Esame dermatologico / Dermatologic Exam	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata).To be invoiced as incurred (unscheduled visit).	124,12
Esame Ematologico / Hematology	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio).To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	26,68
Esami ematochimici / Blood Chemistry	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	53,36
Coagulazione / Coagulation	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	9,28
Analisi Urine / Urinalysis	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	4,64
Test di Gravidanza su siero / Serum Pregnancy Test	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	24,36
Test di gravidanza su urine / Urine Pregnancy Test	Da fatturare se effettuata (Visita non programmata o ripetere il laboratorio) / To be invoiced as incurred (unscheduled visit or repeat lab).	18,56
Nuova Biopsia del Tumore / Fresh Tumor Biopsy	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	380,48
tessuto tumorale da archivio / Archival Tumor Tissue	Da fatturare se effettuata / To be invoiced as incurred.	76,56
DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) testing	Max 1 per subject	193,72