



**RIUNIONE DEL COMITATO ETICO
DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI**

Verbale N. 11 del 05 aprile 2023

Il giorno **mercoledì 05 aprile 2023**, in considerazione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari si è riunito **con modalità web-conference** per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno:

OMISSIS

3.1) Emendamento sostanziale (202100371526-002 SA02_IB+PA01+ICDs_Jan23) allo studio dal titolo: STUDIO DI FASE 2, RANDOMIZZATO, IN APERTO, CON ENCORAFENIB E CETUXIMAB PIÙ PEMBROLIZUMAB RISPETTO A PEMBROLIZUMAB IN MONOTERAPIA IN PARTECIPANTI AFFETTI DA TUMORE DEL COLON-RETTO METASTATICO MSI-H/DMMR CON MUTAZIONE DI BRAF V600E PRECEDENTEMENTE NON TRATTATO

Codice Protocollo: **C4221022**

Codice EudraCT: **2021-003715-26**

Responsabile della Sperimentazione: **Prof. Mario Scartozzi**

Struttura: **Oncologia Medica**

Presidio Ospedaliero: **Duilio Casula Monserrato**

Azienda di appartenenza: **AOU Cagliari**

Documentazione valutata

Appendice 9

Parere Favorevole CE Centro Coordinatore seduta del 08/02/2023

Autorizzazione AIFA del 07/02/2023

Lettera di trasmissione del 09/01/2023 con la seguente documentazione allegata:

DOCUMENTAZIONE CORE

Informazioni relative al protocollo

- 2_1_C4221022 Protocol Amendment 1_15 June 2022_clean
- 2_2_Track change_C4221022 Protocol Amendment 1_15 June 2022
- 2_3_C4221022_PA1_Protocol Amendment Approval Signature Page CT02-GSOP-RF08 (Signed)
- 2_4_C4221022_Protocol Synopsis - PA1_15Jun2022_IT_clean
- 2_5_C4221022_Protocol Synopsis - PA1_15Jun2022_IT_tracked
- C4221022_1033_IPAF PA01_Maiello_18nov2022

Informazioni relative all'IMP

- 3_1_Pembrolizumab (Keytruda) IB (Merck) Oct 2022 v23_clean
- 3_2_Pembrolizumab (Keytruda) IB (Merck) TRACK CHANGES - Edition 22 to 23
- 3_3_Pembrolizumab (Keytruda) Memo Re Oct 2022 Edition 23 IB - Issued 09-Nov-2022

DOCUMENTAZIONE AC / CE

Informazioni Generali

- C4221022_SA02_Cover Letter AIFA_13Dec2022
- C4221022_SA02_Versameto tariffa

DOCUMENTAZIONE CENTRO SPECIFICA

Informazioni Generali

- C4221022_SA02_Cover Letter LEC Scartozzi_09Jan2023
- C4221022 SA 02_Scartozzi_Oneri CE_15nov2022
- C4221022_1014_IPAF PA01_Scartozzi_09Jan2023

Informazioni relative ai soggetti

Moduli di Consenso Informato



**AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI**

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 07051092155 – 07051092156
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

- C4221022_Site 1014_ICD Main_v.5.3.3_15Dic2022_IT_Clean
 - C4221022_Site 1014_ICD Main_v.5.3.3_15Dic2022_IT_TC
- Materiali dei Soggetti
- C4221022_GP Letter_Italy_v3_30Nov2022_IT_Clean
 - C4221022_GP Letter_Italy_v3_30Nov2022_IT_TC
 - Pfizer Patient Emergency Card_Standard_Italy-Italian_V1.1_03OCT2022
- Informazioni relative alle questioni finanziarie*
- C4221022_AM1_Budget_11Nov2022
 - C4221022_Italy Revised Certificate_ITLSCQ58621_07Sep2022
 - C4221022_Italy_End_1__ITLSCQ58621_07Sep2022
 - C4221022_Italy_End_2__ITLSCQ58621_07Sep2022

Si approva e si prende atto dei documenti inviati per sola notifica

OMISSIS

Si allega lista dei presenti/assenti e delle relative funzioni

- * Si dichiara che i componenti il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, nei casi in cui siano coinvolti come Sperimentatori negli studi valutati, escono dall'aula al momento della votazione.
- * "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.

**Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja**

Cagliari, 05/04/2023



ATTESTAZIONE

presenze Componenti Comitato Etico Indipendente

In merito al verbale **n. 11 della riunione del 05/04/2023** si attesta la presenza dei Componenti che hanno espresso il proprio parere etico

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO				
<i>Nominativo</i>	<i>Qualifica</i>	<i>Pres.te</i>	<i>Ass.te giust.</i>	<i>Ass.te non giust.</i>
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	X		
Dott. Maurizio Melis	VICE PRESIDENTE - Clinico	X		
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	X		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	X		
Dott. Gianluca Erre	Clinico		X	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	X		
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	X		
Dott. Giuseppe Masnata	Pediatra	X		
Prof. Luigi Minerba	Biostatistico	X		
Dott. Mario Costante Oppes*	Esperto in bioetica	X		
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (<i>in relazione</i> agli studi svolti nella AOU Cagliari)	X		
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	X		
Dott. Giuseppe Edoardo De Pau	Medico di medicina generale	X		
Dott.ssa Clelia Madeddu	Clinico	X		
Dott.ssa Ing. Sarah Montisci	Esperta di dispositivi medici	X*		• dalle ore 16:50
DIRETTORI SANITARI				
Dott. Luigi Cugia	Direttore Sanitario AOU di Sassari (<i>in relazione</i> agli studi svolti nella AOSS)	X		
Dott. Andrea Bianco	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (<i>in relazione</i> agli studi svolti nella AOB)	X		
ESPERTI				
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica <i>in relazione</i> agli studi di genetica	X		
Dott. Antonio Uneddu*	Esperto in nutrizione <i>in relazione</i> agli studi di prodotti alimentari sull'uomo			X
Prof. Danilo Pani	Figura professionale qualificata <i>in relazione</i> all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico		X	
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore <i>in relazione</i> agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive			X
Segreteria Scientifica CEI	Dott.ssa Caterina Chillotti – Farmacologa - Responsabile Segreteria	X		
Segretario verbalizzante	Dott.ssa Sabrina Chabert	X		

*in proroga temporanea

I Componenti, in considerazione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, sono stati convocati in modalità collegamento in web-conference.

*"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.

Cagliari, 05/04/2023

Il Presidente

Prof. Ernesto d'Aloja

Ernesto d'Aloja

<p style="text-align: center;">AMENDMENT 1 Pfizer Protocol # C4221022</p>	<p style="text-align: center;">EMENDAMENTO 1 Pfizer Protocol # C4221022</p>
<p style="text-align: center;">CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS</p>	<p style="text-align: center;">CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI</p>
<p>This Amendment 1 to CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS ("Amendment 1") effective on the last date of signature ("Effective Date"), by and between:</p>	<p>Il presente Emendamento 1 al CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI ("Emendamento 1"), sarà efficace a partire dall'ultima data di firma ("Data di decorrenza"), da e tra:</p>
<p>Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari with registered offices at Via Ospedale, 54 – 09124 Cagliari - Italy, Tax code and VAT number 03108560925 herewith represented by the General Manager Dr. Chiara Seazzu (hereinafter the "Entity")</p>	<p>Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari - con sede legale in Via Ospedale, 54 – 09124 Cagliari, Italia, codice fiscale, partita IVA 03108560925, rappresentata dal Direttore Generale Dott.ssa Chiara Seazzu (d'ora innanzi denominata l'"Ente")</p>
<p style="text-align: center;">AND</p>	<p style="text-align: center;">E</p>
<p>PPD Global Ltd, headquartered in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ United Kingdom, through its Attorney, Dr Simona Vannini, (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"), by virtue of the authority granted on February 15, 2022</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 Procuratore, Dottoressa Simona Vannini, (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"), in forza di idonea delega conferita in data 15 febbraio 2022</p>
<p>hereinafter individually/collectively "the Party/the Parties".</p>	<p>di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti".</p>
<p>This is an amendment to that certain Clinical Investigation Agreement for the Drugs between CRO and Entity dated 23 September 2022, for the clinical trial entitled: "PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORA FENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH</p>	<p>Questo è un emendamento relativo al Contratto per la Conduzione della Sperimentazione Clinica sui medicinali tra la CRO e l'Ente datato 23 Settembre 2022 per la sperimentazione clinica dal titolo: "STUDIO DI FASE 2, RANDOMIZZATO, IN APERTO, CON ENCORA FENIB E CETUXIMAB PIÙ PEMBROLIZUMAB RISPETTO A PEMBROLIZUMAB</p>

<p>PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC COLORECTAL CANCER ("Trial") relating to protocol number C4221022 ("Protocol"), code EudraCT n. 2021-003715-26 being conducted under the responsibility of Prof. Mario Scartozzi, as the Scientific Director of the Trial covered by this Agreement (the "Principal Investigator"), at the SC Oncologia Medica of the Entity, Italy (the "Trial Centre");</p>	<p>IN MONOTERAPIA IN PARTECIPANTI AFFETTI DA TUMORE DEL COLON-RETTO METASTATICO MSI-H/DMMR CON MUTAZIONE DI BRAF V600E PRECEDENTEMENTE NON TRATTATO" ("Sperimentazione") relativo al numero di protocollo C4221022 ("Protocollo"), codice EudraCT n. 2021-003715-26, condotto sotto la responsabilità del Prof. Mario Scartozzi, in qualità di Responsabile scientifico della Sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso la SC Oncologia Medica dell'Ente (di seguito "Centro di sperimentazione");</p>
WITNESSETH	PREMESSE
<p>WHEREAS, the CRO and the Entity entered on 23/09/2022 into the Agreement relating to the Trial previously indicated</p>	<p>PREMESSO CHE, la CRO e l'Ente hanno sottoscritto in data 23/09/2022 il Contratto relativo alla Sperimentazione precedentemente indicata;</p>
<p>WHEREAS, on 09/01/2023 the Sponsor forwarded to the Ethics Committee of the A.O.U. Cagliari the request for a substantive amendment "SA02_IB+PA01+ICDs_Jan23";</p>	<p>PREMESSO CHE, in data 09/01/2023 il Promotore ha trasmesso al Comitato Etico dell'A.O.U. Cagliari la richiesta di emendamento sostanziale "SA02_IB+PA01+ICDs_Jan23";</p>
<p>ACKNOWLEDGING THAT, with Resolution no. 11 All. 3.1 of 05/04/2023 the Ethics Committee of the A.O.U. Cagliari approved the substantive amendment mentioned above;</p>	<p>DATO ATTO CHE, con Verbale n. 11 All. 3.1 del 05/04/2023 il Comitato Etico dell'A.O.U. Cagliari ha approvato l'emendamento sostanziale sopra citato;</p>
<p>WHEREAS, by mutual agreement, due to the amendment to Protocol 1, dated 15 June 2022, it is necessary to amend, the tables of Annex A "BUDGET ANNEXED TO THE ECONOMIC CONVENTION AND PAYMENT TERMS".</p>	<p>PREMESSO CHE, dietro mutuo accordo, a causa dell'emendamento al Protocollo 1, datato 15 giugno 2022, si rende necessario modificare, le tabelle dell'allegato A "BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA E TERMINI DI PAGAMENTO".</p>
<p>In the light of the above, the Parties agree that:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the premises are an integral and substantial part of the Amendment to the Contract; - the contract must be amended as follows: <ol style="list-style-type: none"> 1. The revised tables of Attachment A (Study Budget and Payment Terms) are attached hereunder. 	<p>Tutto ciò premesso, le Parti convengono che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le premesse fanno parte integrante e sostanziale dell'Emendamento al contratto; - si rende necessario modificare il contratto come di seguito riportato: <ol style="list-style-type: none"> 1. Le tabelle modificate dell'allegato A (budget di studio e condizioni di pagamento) sono allegate di seguito.

<p>The following changes have been implemented within the “Per Subject Cost” Table 1. Procedures that will occur to all patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Triplet (Arm A) the procedure “ePROs” at Visit 28/Safety Follow Up has been removed. - Control (Arm B) the procedure “ePROs” at Visit 13/Safety Follow Up has been removed. <p>All other terms of the Agreement remain in effect</p>	<p>Le seguenti modifiche sono state implementate all'interno della Tabella 1 "Per Costi Soggetto". Procedure che si applicheranno a tutti i pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Triplet (Braccio A): la procedura "ePROs" è stato rimosso alla Visita 28/Safety Follow Up. - Control (Braccio B): la procedura "ePROs" è stato rimossa alla Visita 13/Safety Follow Up. <p>Tutti gli altri termini del Contratto rimangono in vigore.</p>
<p>NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the Parties agree as follows:</p>	<p>TUTTO CIÒ CONSIDERATO, a fronte della controprestazione ivi prevista, e con l'intenzione di essere legalmente vincolate, le Parti convengono quanto segue:</p>
<p>2 Upon execution, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.</p>	<p>2 Alla stipula, il presente Emendamento 1 diverrà parte del Contratto e sarà incorporato al suo interno mediante riferimento.</p>
<p>3 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 the Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.</p>	<p>3 Tutte le altre condizioni e modalità del Contratto, rimarranno in pieno vigore ed efficacia. In caso di eventuali conflitti tra i termini del Contratto e il presente Emendamento, 1 regoleranno e prevarranno i termini del presente Emendamento 1.</p>
<p>4 All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.</p>	<p>4 Tutti i termini in maiuscolo utilizzati, ma qui non altrimenti definiti, avranno i significati a essi attribuiti nel Contratto.</p>
<p>5 This Amendment 1 is drawn up in a single original copy in digital format.</p> <p>Stamp duty fees on the digital original copy of the present Agreement shall be paid by the CRO and discharged as provided by Italian Revenue Agency number 153499/2016 dated 16 October 2016</p>	<p>5 Il presente Emendamento 1 viene redatto in un unico originale in formato digitale.</p> <p>Gli oneri dell'imposta di bollo sull'originale informatico dell'Emendamento 1 sono assolti a spese della CRO con autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate numero 153499/2016 del 18 ottobre 2016.</p>

This Amendment 1 is written and subscribed in double language. The Italian version of this Amendment 2 shall prevail for any interpretation and construction thereof, and all proceedings shall be conducted in Italian.

Il presente Emendamento 1 è redatto e sottoscritto in duplice lingua e, in tal senso, la versione italiana di questo Emendamento 1 prevarrà per qualsiasi interpretazione e costruzione dello stesso, e tutti i procedimenti saranno condotti in lingua italiana.

For the CRO/ per la CRO: PPD Global Ltd
The Attorney/ Il Procuratore
Dr.ssa Simona Vannini

Signature/Firma: _____

Firma/Signature _____

Per l'Ente/For Entity
Il Direttore Generale /The General Director
Dott.ssa/Dr. Chiara Seazzu

Firma/signature _____

Per presa visione ed accettazione / For acknowledgment and acceptance
Lo Sperimentatore principale/The Principal Investigator
Prof. Mario Scartozzi

Firma/signature _____

Budget

Tabella 1/Table 1 – BRACCIO A / ARM A

Spese generali / Overhead	16%	
COSTI PER SOGGETTO / PER SUBJECT COST		
Visita / Visit	Descrizione /Description	Costo per visita comprensivo di spese generali 16%/ Cost Per Visit with OH 16%
Visita 1/ Visit 1	Pre Screening / Pre Screening	0 * Le procedure svolte verranno pagate in conformità alle tabelle di seguito/ The procedures carried out will be paid in accordance with the tables below
Visita 2 / Visit 2	Screening / Screening	693,56
Visita 3 / Visit 3	Giorno 1 Ciclo 1 /Cycle 1 Day 1	831,72
Visita 4 / Visit 4	Giorno 15 Ciclo 1 / Cycle 1 Day 15	273,53
Visita 5 / Visit 5	Giorno 29 Ciclo1 / Cycle 1 Day 29	273,53
Visita 6 / Visit 6	Giorno 1 Ciclo 2 / Cycle 2 Day 1	873,48
Visita 7 / Visit 7	Giorno 15 Ciclo 2 / Cycle 2 Day 15	229,45
Visita 8/ Visit 8	Giorno 29 Ciclo 2 / Cycle 2 Day 29	229,45
Visita 9 / Visit 9	Giorno 1 Ciclo 2 / Cycle 2 Day 1Cycle 3 Day 1	873,48
Visita 10/ Visit 10	Giorno 15 Ciclo 3 / Cycle 3 Day 15	229,45
Visita 11/ Visit 11	Giorno 29 Ciclo 3 / Cycle 3 Day 29	229,45
Visita 12 / Visit 12	Giorno 1 Ciclo 4 / Cycle 4 Day 1	873,48
Visita 13 / Visit 13	Giorno 15 Ciclo 4 / Cycle 4 Day 15	229,45
Visita 14 / Visit 14	Giorno 29 Ciclo 4 / Cycle 4 Day 29	229,45
Visita 15/ Visit 15	Giorno 1 Ciclo 5 / Cycle 5 Day 1	873,48
Visita 16/ Visit 16	Giorno 15 Ciclo 5 / Cycle 5 Day 15	229,45
Visita 17/ Visit 17	Giorno 29 Ciclo 5 / Cycle 5 Day 29	229,45
Visita 18/ Visit 18	Giorno 1 Ciclo 6 / Cycle 6 Day 1	873,48
Visita 19 / Visit 19	Giorno 15 Ciclo 6 / Cycle 6 Day 15	229,45
Visita 20/ Visit 20	Giorno 29 Ciclo 6 / Cycle 6 Day 29	229,45
Visita 21 / Visit 21	Giorno 1 Ciclo 7 / Cycle 7 Day 1	873,48

Visita 22/ Visit 22	Giorno 15 Ciclo 7 / Cycle 7 Day 15	229,45
Visita 23/ Visit 23	Giorno 29 Ciclo 7 / Cycle 7 Day 29	229,45
Visita 24/ Visit 24	Giorno 1 Ciclo 8/ Cycle 8 Day 1	873,48
Visita 25/ Visit 25	Giorno 15 Ciclo 8/ Cycle 8 Day 15	229,45
Visita 26/ Visit 26	Giorno 29 Ciclo 8 / Cycle 8 Day 29	229,45
Visita 27/ Visit 27	Fine trattamento (EOT) / EOT	554,02
Visita 28/ Visit 28	Follow-up di sicurezza / Safety Follow-up	528,03
Visita 29/ Visit 29	Follow-up a lungo termine (LTFUp) / Long term Follow-up	0
Subtotale PSC comprese le spese generali / PSC Subtotal with Overhead		12.481,02

PROCEDURE AGGIUNTIVE CHE POTREBBERO NON ESSERE APPLICABILI A TUTTI I PAZIENTI
BRACCIO A /ADDITIONAL PROCEDURES THAT MAY NOT APPLY TO ALL PATIENTS ARM A

	Procedure aggiuntive che potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti / Additional Procedures that may not apply to all Patients	Commenti / Comments	COSTO senza OH 16% / COST without OH 16%	COSTO / COST
Costi aggiuntivi relativi al trattamento / Additional Treatment Related Costs	Assenso pediatrico / Pediatric Assent	Se pertinente / if applicable	20,00 €	23,20 €
	Test di gravidanza su siero / Serum pregnancy test	Donne in età fertile (Women of Childbearing Potential, [WOCBP]) / WOCBP	21,00 €	24,36 €
DA FATTURARE / TO BE INVOICED	Test di gravidanza sulle urine / Urine pregnancy test	WOCBP / WOCBP	16,00 €	18,56 €

	Esame obiettivo mirato / Targeted Physical Examination	Se eseguito il G1C1 / if performed on C1D1	72,00 €	83,52 €
	PS ECOG / ECOG PS	Se eseguito il G1C1 / if performed on C1D1	17,00 €	19,73 €
	Dispensazione di encorafenib con diario / Encorafenib Dispense with diary	Dispensazione orale / oral dispense	25,00 €	29,00 €
	BSA / BSA	Applicabile ai soggetti che ricevono cetuximab / Applicable for Subjects receiving Cetuximab	17,00 €	19,72 €
	Somministrazione di cetuximab / Cetuximab Administration	Infusione EV / IV infusion	228,00 €	264,48 €
	Dispensazione di cetuximab / Cetuximab Dispense	Dispensazione EV / IV dispense	44,00 €	51,04 €
	Corrispettivo del coordinatore dello studio / Study Coordinator Fee	Applicabile al LTFUp / applicable at LTFUp	34,00 €	39,44 €
	Oneri amministrativi/DE / Admin/DE Fee	Applicabile al LTFUp / applicable at LTFUp	29,00 €	33,64 €
	Tessuto tumorale da archivio/ Archival Tumor Tissue		37,00 €	42,92 €
	Tessuto tumorale fresco / Fresh Tumor Tissue		546,00 €	633,36 €

Procedure aggiuntive non incluse nel costo per soggetto (procedure non legate a una visita specifica) - Tutti i costi includono le spese generali/ Additional Procedures Not

included in the Per Subject Cost (Procedures not tied to a specific visit) - All Fees Inclusive of Overhead			
Altri costi relativi allo Studio/ Other Study Level Costs	Procedura/ Procedure	Commenti / Comments	Costo/Cost
	Segnalazione di SAE / SAE Reporting	La tariffa include la segnalazione di follow-up / Fee includes follow up reporting	45,00
	Mancati superamenti dello screening (V1 pre-screening) / Screen Fails (pre-screen V1)	N. 2 SFs to be invoiced per procedure in accordance to this table at a maximum amount of € 177,20. Additional SFs require a prior Sponsor approval / N. 2 SF da fatturare per procedura in conformità alla presente tabella per un importo massimo di € 177,20. Ulteriori SF richiedono una previa approvazione del Promotore	177,20
	Mancati superamenti dello screening (V2) / Screen Fails (V2)	N. 2 SFs to be invoiced per procedure in accordance to this table at a maximum amount of € 857,94. Additional SFs require a prior Sponsor / N. 2 SFS da fatturare per procedura in conformità alla presente tabella per un importo massimo di € 857,94. Ulteriori SFS richiedono una previa approvazione del Promotore	857,94
	Giorno 1 dei Cicli 9 - 18 / Day 1 of Cycles 9 - 18	In base al sistema di acquisizione elettronica dei dati (Electronic data capture, [EDC]), per ciclo / EDC-driven, per cycle	873,48

Giorno 1 dei Cicli 19 e successivi / Day 1 of Cycles 19 and beyond	In base all'EDC, per ciclo / EDC-driven, per cycle .	557,96
Cicli dal 9 in poi - Giorno 15 / Cycles 9 and beyond - Day 15	In base all'EDC / EDC driven;	229,45
Cicli dal 9 in poi - Giorno 29 / Cycles 9 and beyond - Day 29	In base all'EDC / EDC driven;	229,45
Somministrazione di cetuximab - Giorno 1, 15 e 29 dei Cicli 9 e successivi / Cetuximab Administration - Day 1, 15 & 29 of Cycles 9 and beyond		264,48
Dispensazione di cetuximab - Giorno 1, 15 e 29 dei Cicli 9 e successivi / Cetuximab Dispense - Day 1, 15 & 29 of Cycles 9 and beyond		51,04
Dispensazione di encorafenib - Giorno 1 dei Cicli 9 e successivi / Encorafenib Dispense - Day 1 of Cycles 9 and beyond		29,00
BSA - Ciclo 9 e successivi / BSA - Cycle 9 and beyond	Giorno 1, 15 e 29 per il soggetto che riceve cetuximab / Day 1, 15 & 29 for subject receiving Cetuximab	19,72
ePRO / ePROs	Il Giorno 1 di ogni ciclo a partire dal C20 e oltre; e per i soggetti che interrompono l'IP per motivi diversi dalla PD a ogni ciclo/ogni altro ciclo secondo il protocollo / Day 1 of every other cycle beginning with C20 and beyond; and for subjects who discontinue IP for reasons other than PD every cycle/every other cycle per protocol	22,04
TAC torace / CT Chest		693,68

TAC addome / CT Abdomen		752,84
TAC pelvi / CT Pelvis		498,80
RM torace / MRI Chest		922,20
RM Addome / MRI Abdomen		844,48
RM pelvi / MRI Pelvis		758,64
TAC cerebrale / CT Brain		627,56
RM cerebrale / MRI Brain		1.096,20
Scintigrafia ossea / Bone Scan		363,08
ECG a 12 derivazioni in triplicato / Triplicate 12-lead ECG	Se è necessario ripetere ECG anomali per escludere un posizionamento improprio delle derivazioni / if repeat abnormal ECGs are necessary to rule out improper lead placement	102,08
ECG a 12 derivazioni singolo / Single 12-lead ECG	Se è necessario ripetere ECG anomali per escludere un posizionamento improprio delle derivazioni / if repeat abnormal ECGs are necessary to rule out improper lead placement	60,32
Continuous ECG	per protocol	175,16
Consulenza cardiologica / Cardiology consultation		78,88
Esame dermatologico / Dermatologic Exam	Dopo il follow-up di sicurezza, si raccomandano esami dermatologici ogni 2 mesi fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di encorafenib o fino all'inizio di un'altra terapia antitumorale / Following the Safety Follow-up, dermatologic exams are recommended every 2 months until 6 months after the last dose of encorafenib or until initiation of another anticancer therapy	106,72
Esami ematologici (laboratorio locale) /Hematology (local lab)		26,68

Esami ematochimici (laboratorio locale) / Blood Chemistry (local lab)		53,36
Coagulazione (laboratorio locale) / Coagulation (local lab)		9,28
Analisi delle urine (laboratorio locale) / Urinalysis (local lab)		5,80
Test di gravidanza su siero / Serum Pregnancy Test		24,36
Test di gravidanza sulle urine / Urine Pregnancy Test		18,56
Biopsia di tumore fresco - Opzionale / Fresh Tumor Biopsy - Optional		633,36
Visita non programmata - Spese per il personale / Unscheduled visit - Staff Fees	Include un'ora di SC e un'ora di somministrazione/DE / Includes one hour of SC time and one hour of Admin/DE time	73,08
Esame obiettivo mirato - visita non programmata / Targeted Physical Examination - unscheduled visit		83,52
Parametri vitali - visita non programmata / Vital Signs - unscheduled visit		35,96
Esami di laboratorio centrali - visita non programmata / Central Labs - unscheduled visit		44,08
Ulteriori visite LTFUp - Spese per il personale / Additional LTFUp Visits - Staff Fees		84,91
Premedicazione (paracetamolo, antistaminico, corticosteroidi) / Premedication (paracetamol, antihistamine, corticosteroid)	Da fatturare, se necessario / to be invoice if necessary	25,00

Tabella 1 / Table 1 – BRACCIO B / ARM B

Spese generali / Overhead	16% / 16%	
COSTI PER SOGGETTO / PER SUBJECT COST		
Visita / Visit	Descrizione / Description	Costo per visita con spese generali 16%/ Cost Per Visit with OH 16%
Visita 1 / Visit 1	Pre Screening / Pre Screening	0 * Le procedure svolte verranno pagate in conformità alle tabelle di seguito/ The procedures carried out will be paid in accordance with the tables below
Visita 2 / Visit 2	Screening / Screening	693,56
Visita 3 / Visit 3	Giorno 1 Ciclo 1 / Cycle 1 Day 1	831,72
Visita 4 / Visit 4	Giorno 15 Ciclo 1 / Cycle 1 Day 15	237,57
Visita 5 / Visit 5	Giorno 1 Ciclo 2/ Cycle 2 Day 1	873,48
Visita 6/ Visit 6	Giorno 1 Ciclo 3 / Cycle 3 Day 1	873,48
Visita 7 / Visit 7	Giorno 1 Ciclo 4 / Cycle 4 Day 1	873,48
Visita 8 / Visit 8	Giorno 1 Ciclo 5 / Cycle 5 Day 1	873,48
Visita 9 / Visit 9	Giorno 1 Ciclo 6 / Cycle 6 Day 1	873,48
Visita 10 / Visit 10	Giorno 1 Ciclo 7 / Cycle 7 Day 1	873,48
Visita 11 / Visit 11	Giorno 1 Ciclo 8 / Cycle 8 Day 1	873,48
Visita 12 / Visit 12	Fine trattamento (EOT) / EOT	554,02
Visita 13 / Visit 13	Follow-up di sicurezza/ Safety Follow- up	528,03
Visita 14 / Visit 14	Follow-up a lungo termine (LTFUp) / Long term Follow-up	0
Subtotale PSC comprese le spese generali / PSC Subtotal with Overhead		8.959,26

PROCEDURE AGGIUNTIVE CHE POTREBBERO NON ESSERE APPLICABILI A TUTTI I PAZIENTI
BRACCIO B/ADDITIONAL PROCEDURES THAT MAY NOT APPLY TO ALL PATIENTS ARM B

	Procedure aggiuntive che potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti / Additional Procedures that may not apply to all Patients	Commenti / Comments	COSTO senza OH 16% / COST without OH 16%	COSTO con spese generali 16% / COST with OH 16%
Costi aggiuntivi relativi al trattamento / Additional Treatment Related Costs DA FATTURARE / TO BE INVOICED	Assenso pediatrico / Pediatric Assent	Se pertinente / if applicable	20,00	23,20
	Test di gravidanza su siero / Serum pregnancy test	WOCBP / WOCBP	21,00	24,36
	Test di gravidanza sulle urine / Urine pregnancy test	WOCBP / WOCBP	16,00	18,56
	Esame obiettivo mirato / Targeted Physical Examination	Se eseguito il G1C1 / if performed on C1D1	72,00	83,52
	PS ECOG / ECOG PS	Se eseguito il G1C1 / if performed on C1D1	17,00	19,73
	Corrispettivo del coordinatore dello studio / Study Coordinator Fee	Applicabile al LTFUp / applicable at LTFUp	34,00	39,44
	Oneri amministrativi/DE / Admin/DE Fee	Applicabile al LTFUp / applicable at LTFUp	29,00	33,64
	Tessuto tumorale da archivio/ Archival Tumor Tissue		37,00	42,92
	Tessuto tumorale fresco / Fresh Tumor Tissue		546,00	633,36
	Compenso per la complessità pediatrica / Pediatric Complexity Fee	14% nel caso di paziente pediatrico in		

	base alla visita senza spese generali / 14% in case pediatric patient based on Visit without OH		
Consenso informato/ Informed Consent	Fatturato una volta, al pre-screening o allo screening se la visita di pre-screening non avviene / Invoiced once, either at Prescreening or at Screening if Prescreening visit does not occur	37,00	42,92
Compenso per il coordinatore dello studio - Pre-screening (tariffa oraria) / Study Coordinator Fee - Prescreening (hourly rate)		34,00	39,44
Oneri amministrativi/DE - Pre-screening (tariffa oraria) / Admin/DE Fee - Prescreening (hourly rate)		29,00	33,64

Costi per il Centro / Site Fees

Administrative Start-up Fee*	1.500,00
Pharmacy Start-up Fee*	633,00
Radiology Start-up Fee*	375,00
Record Archiving **	863,00

*Tali costi verranno pagati entro 45 giorni dalle stipula del presente contratto./ These costs will be paid within 45 days of the signing of this contract.

**Tali costi verranno pagati alla conclusione dello studio / These costs will be paid at the conclusion of the study

Procedure aggiuntive non incluse nel costo per soggetto (procedure non legate a una visita specifica) - Tutti i costi includono le spese generali / Additional Procedures Not included in the Per Subject Cost (Procedures not tied to a specific visit) - All Fees Inclusive of Overhead		
Procedura / Procedure	Commenti / Comments	Costo / Cost
Segnalazione di SAE / SAE Reporting	La tariffa include la segnalazione di follow-up / Fee includes follow up reporting	45,00
Mancati superamenti dello screening (V1 pre-screening) / Screen Fails (pre-screen V1)	N. 2 SFs to be invoice per procedure in accordance to this table at a maximum amount of € 203,65 . Additional SFs require a prior Sponsor approval / N. 2 SF da fatturare per procedura in conformità alla presente tabella per un importo massimo di € 203,65 . Ulteriori SF richiedono una previa approvazione del Promotore	203,65
Mancati superamenti dello screening (V2) / Screen Fails (V2)	N. 2 SFs to be invoice per procedure in accordance to this table at a maximum amount of € 1.534,22. Additional SFs require a prior Sponsor / N. 2 SF da fatturare per procedura in conformità alla presente tabella per un importo massimo di € 1.534,22. Ulteriori SFS richiedono un precedente approvazione dello Sponsor	1.534,22
Giorno 1 - Ciclo 9 e successivi / Day 1 - Cycle 9 and beyond	In base all'EDC, per ciclo / EDC-driven, per cycle (no invoice required).	873,48
ePRO / ePROs	Applicabile ai soggetti che interrompono l'IP per motivi diversi dalla PD ogni ciclo/ogni altro ciclo secondo il protocollo / Applicable for subjects who discontinue IP for reasons other than PD every cycle/every other cycle per protocol	22,04
TAC torace / CT Chest		693,68
TAC addome / CT Abdomen		752,84
TAC pelvi / CT Pelvis		498,80
RM torace / MRI Chest		922,20

RM Addome / MRI Abdomen		844,48
RM pelvi / MRI Pelvis		758,64
TAC cerebrale / CT Brain		627,56
RM cerebrale / MRI Brain		1.096,20
Scintigrafia ossea / Bone Scan		363,08
ECG a 12 derivazioni in triplicato / Triplicate 12- lead ECG	Se è necessario ripetere ECG anomali per escludere un posizionamento improprio delle derivazioni / if repeat abnormal ECGs are necessary to rule out improper lead placement	102,08
ECG a 12 derivazioni singolo / Single 12-lead ECG	Se è necessario ripetere ECG anomali per escludere un posizionamento improprio delle derivazioni / if repeat abnormal ECGs are necessary to rule out improper lead placement	60,32
ECG continuo / Continuous ECG	Come da protocollo / per protocol	175,16
Consulenza cardiologica / Cardiology consultation		78,88
Esame dermatologico / Dermatologic Exam	Dopo il follow-up di sicurezza, si raccomandano esami dermatologici ogni 2 mesi fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di encorafenib o fino all'inizio di un'altra terapia antitumorale / Following the Safety Follow-up, dermatologic exams are recommended every 2 months until 6 months after the last dose of encorafenib or until initiation of another anticancer therapy	106,72
Esami ematologici (laboratorio locale) / Hematology (local lab)		26,68
Esami ematochimici (laboratorio locale) / Blood Chemistry (local lab)		53,36

Coagulazione (laboratorio locale) / Coagulation (local lab)		9,28
Analisi delle urine (laboratorio locale) / Urinalysis (local lab)		5,80
Test di gravidanza su siero / Serum Pregnancy Test		24,36
Test di gravidanza sulle urine / Urine Pregnancy Test		18,56
Biopsia di tumore fresco - Opzionale / Fresh Tumor Biopsy - Optional		633,36
Visita non programmata - Spese per il personale / Unscheduled visit - Staff Fees	Include un'ora di SC e un'ora di somministrazione/DE / Includes one hour of SC time and one hour of Admin/DE time	73,08
Esame obiettivo mirato - visita non programmata / Targeted Physical Examination - unscheduled visit		83,52
Parametri vitali - visita non programmata / Vital Signs - unscheduled visit		35,96
Esami di laboratorio centrali - visita non programmata / Central Labs - unscheduled visit		44,08
Ulteriori visite LTFUp - Spese per il personale / Additional LTFUp Visits - Staff Fees		84,91
Premedicazione (paracetamolo, antistaminico, corticosteroidi) /	Da fatturare, se necessario / to be invoice if necessary	25,00

Premedication (paracetamol, antihistamine, corticosteroid)		
---	--	--