

REGIONE SICILIA
Azienda Ospedaliera
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
"GARIBALDI"
Catania

DELIBERAZIONE N. 436 del 29 AGO. 2019

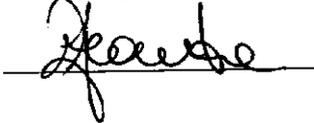
Oggetto: Stipula contratto di collaborazione scientifica e autorizzazione conduzione studio clinico No-Profit RAMSES/FLOT7 – Sperimentatore: dott. Roberto Bordonaro.

Proposta N° 033 del 09/08/2019

STRUTTURA PROPONENTE

Settore Affari Generali

L'Istruttore



Il Responsabile del Procedimento
(artt. 5 - 6 L. 241/90)

Il Capo Settore



Registrazione Contabile

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut. _____

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut. _____

NULLA OSTA, in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Dirigente Responsabile
Settore Economico Finanziario e Patrimoniale
(dott. Giovanni Luca Roccella)

Nei locali della sede legale dell'Azienda, Piazza S. Maria di Gesù n. 5, Catania,

il Direttore Generale, dott. Fabrizio De Nicola,

nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 196 del 04.04.2019

DOTT. FRANCESCO GIOVANNI MARANGIA

con l'assistenza del Segretario, dott. _____ ha adottato la seguente deliberazione

Il Responsabile del Settore Affari Generali

Premesso:

che la Clinical Trial Center S.p.a., ha chiesto al Comitato Etico Catania² il rilascio dell'autorizzazione alla conduzione, presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima sotto la diretta responsabilità del Dott. Roberto Bordonaro, di una sperimentazione clinica no-profit dal titolo: "RAMucirumabperioperatorio in combinazione al regime FLOT versus il regime FLOT da solo nel trattamento dell'adenocarcinoma gastroesofageoSECabile - RAMSES - Sperimentazione di fase II/III del gruppo AIO e GOIM" - prot. RAMSES / FLOT7,"- Numero EudraCT: 2015-003118-26;

che il Comitato Etico Catania², nella seduta del 13/11/2018, verbale n.52/2018/CECT², ai sensi della normativa vigente in materia, sentiti il relatore e gli esperti di pertinenza ha espresso PARERE FAVOREVOLE alla conduzione dello studio in argomento;

La sperimentazione sarà condotta in accordo alla normativa vigente, in Particolare il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003 - Supplemento Ordinario n. 130;

Letta la convenzione trasmessa da Clinical Trial Center S.p.a. con nota del 18/07/2019, registrata al protocollo generale in data 22/07/2019 al nr. 0011718, in cui è previsto, tra l'altro, che:

Il Farmaco Sperimentale (**RAMUCIRUMAB**) sarà fornito gratuitamente direttamente da Lilly DeutschlandGmbH, per tutta la durata dello Studio e nelle quantità necessarie per lo Studio,attraverso le modalità specificate nel protocollo. Il Farmaco verrà inviato alla Farmacia del dell'Azienda, che provvederà a debita registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007. I Farmaci dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Responsabile dello Studio e U.O. interessata), in conformità alle leggi vigenti e alle istruzioni fornite dai produttori. Eventuali rimanenze di Farmaco presenti alla conclusione della Sperimentazione dovranno essere restituite allo Sponsor, che provvederà al recupero dei Farmaci e al loro successivo smaltimento.

L'arruolamento di un numero minimo di 3 pazienti, ponendosi nel contesto di arruolamento competitivo dello studio.

La partecipazione del Centro avrà inizio dalla data dell'ottenimento delle autorizzazioni necessarie e durerà fino alla fine della sperimentazione prevista per dicembre 2023.

Il pagamento all'Azienda da parte del Promotore di un gettone di partecipazione di massimo € 2.560,00 (esente IVA) per paziente completo e valutabile come descritto nel Protocollo, al fine di coprire tutte le attività non incluse nella gestione di routine dei pazienti arruolati nello studio, nelle modalità indicate nell'Allegato I. Il finanziamento dello studio deriva da un accordo di co-finanziamento stipulato tra il Promotore e il co-finanziatore per sostenere questo studio no-profit, multicentrico;

Atteso che per quanto concerne la parte economica, si farà riferimento al Regolamento aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi afferenti al Dipartimento Oncologico adottato con deliberazione del Direttore Generale N°252 del 13/05/2015;

Ritenuto che la ripartizione delle quote economiche versate avverrà secondo quanto dettagliatamente stabilito all'art.10 del succitato Regolamento;

Ritenuto, in conseguenza, potersi autorizzare l'esecuzione dello studio descritto in premessa e procedere alla stipula della convenzione elaborata in aderenza allo schema tipo adottato con D.A. n.01360 del 16/07/2013 ed allegata al presente atto per costituirne parte integrale e sostanziale;

Attestata la legittimità formale e sostanziale dell'odierna proposta e la sua conformità alla normativa disciplinante la materia trattata, ivi compreso il rispetto della disciplina di cui alla L. 190/2012;

Per le motivazioni descritte in narrativa, che qui si intendono integralmente riportate e trascritte:

Propone di

- Autorizzare la conduzione dello studio clinico no-profit dal titolo: "RAMucirumabperioperatorio in combinazione al regime FLOT versus il regime FLOT da solo nel trattamento dell'adenocarcinoma gastroesofageo resecabile - RAMSES - Sperimentazione di fase II/III del gruppo AIO e GOIM" - prot. RAMSES / FLOT7,"- Numero EudraCT: 2015-003118-26 presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima, sotto la diretta responsabilità del Dott. Roberto Bordonaro, prendendo atto del parere favorevole espresso all'unanimità dal Comitato Etico Catania2 in data 13/11/2018 giusta verbale n. 52/2018/CECT2.
- Autorizzare la stipula della relativa convenzione con la Clinical Trial Center S.p.A., secondo il testo allegato al presente atto e procedere alla sottoscrizione degli esemplari originali.
- Provvedere al pagamento dei compensi agli aventi diritto allorché saranno introitate le somme convenute a tale titolo e previa dichiarazione con la quale lo sperimentatore attesti che l'attività di cui trattasi non ha comportato costi aggiuntivi a carico dell'Azienda, ripartendo le quote secondo le modalità di cui all'art.10 del Regolamento aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi afferenti al Dipartimento Oncologico adottato con deliberazione del Direttore Generale N°252 del 13/05/2015.
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta alla Clinical Trial Center S.p.A., allo Sperimentatore, al Settore Economico Finanziario e Patrimoniale per l'emissione delle fatture, alla Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima e al Presidente del Comitato Etico.
- Munire la presente della clausola di immediata esecutività, stante i termini di definizione delle procedure ai sensi del D.A. 16 luglio 2013.

allegati: N.3 esemplari originali della convenzione (di cui uno parte integrante)

Il Responsabile del Settore Affari Generali

Ing. Giuseppe La Monaca

IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto della proposta di deliberazione, che qui si intende riportata e trascritta, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Preso Atto della attestazione di legittimità e di conformità alla normativa disciplinante la materia espressa dal dirigente che propone la presente deliberazione;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario aziendale

DELIBERA

di approvare la superiore proposta per come formulata dal Dirigente Responsabile della struttura proponente e, pertanto,

- Autorizzare la conduzione dello studio clinico no-profit dal titolo: "RAMucirumabperioperatorio in combinazione al regime FLOT versus il regime FLOT da solo nel trattamento dell'adenocarcinoma gastroesofageoSECabile - RAMSES - Sperimentazione di fase II/III del gruppo AIO e GOIM" - prot. RAMSES / FLOT7,"- Numero EudraCT: 2015-003118-26 presso l'U.O.C. di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima, sotto la diretta responsabilità del Dott. Roberto Bordonaro, prendendo atto del parere favorevole espresso all'unanimità dal Comitato Etico Catania2 in data 13/11/2018 giusta verbale n. 55/2018/CECT2.
- Autorizzare la stipula della relativa convenzione con la Clinical Trial Center S.p.A., secondo il testo allegato al presente atto e procedere alla sottoscrizione degli esemplari originali.
- Provvedere al pagamento dei compensi agli aventi diritto allorché saranno introitate le somme convenute a tale titolo e previa dichiarazione con la quale lo sperimentatore attesti che l'attività di cui trattasi non ha comportato costi aggiuntivi a carico dell'Azienda, ripartendo le quote secondo le modalità di cui all'art.10 del Regolamento aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi afferenti al Dipartimento Oncologico adottato con deliberazione del Direttore Generale N°252 del 13/05/2015.
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta alla Clinical Trial Center S.p.A., allo Sperimentatore, al Settore Economico Finanziario e Patrimoniale per l'emissione delle fatture, alla Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima e al Presidente del Comitato Etico.
- Munire la presente della clausola di immediata esecutività, stante i termini di definizione delle procedure ai sensi del D.A. 16 luglio 2013.

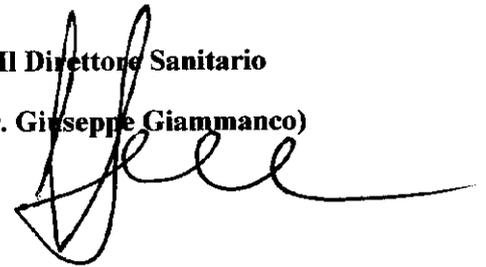
Il Direttore Amministrativo

(dott. Giovanni Annino)



Il Direttore Sanitario

(dr. Giuseppe Giammanco)



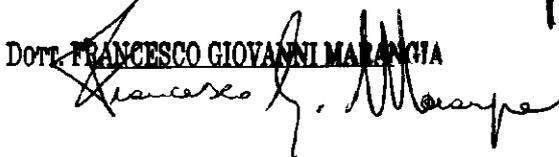
Il Direttore Generale

(dott. Fabrizio De Nicola)



Il Segretario

DOTT. FRANCESCO GIOVANNI MARANGIA



Copia della presente deliberazione sarà pubblicata all'Albo on-line dell'Azienda dal giorno

_____ al giorno _____

L'addetto alla pubblicazione

Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo della Azienda dal _____

al _____ - ai sensi dell'art. 65 L.R. n. 25/93, così come sostituito dall'art. 53 L.R. n.

30/93 - e contro la stessa non è stata prodotta opposizione.

Catania _____

Il Direttore Amministrativo

Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il _____ Prot. n. _____

Notificata al Collegio Sindacale il _____ Prot. n. _____

La presente deliberazione è esecutiva:

immediatamente

perché sono decorsi 10 giorni dalla data di pubblicazione

a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:

a. nota di approvazione prot. n. _____ del _____

b. per decorrenza del termine

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE

CONTRATTO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo:

"RAMSES / FLOT7" Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctableeSophaogogastric adenocarcinoma - RAMSES - a phase II/III trial of the AIO and GOIM"

TRA

Clinical Trial Centre S.p.A. (Società controllata dalla Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (d'ora in avanti "CRO"), con sede legale in 00168 Roma, Largo Agostino Gemelli 8, Partita IVA e C.F. 14361101000, rappresentato dal Presidente Dott. Giovanni Raimondi, in qualità di CRO delegata dallo sponsor **IKF KlinischeKrebsforschung GmbH**, con sede legale in 60488 Frankfurt am Main, SteinbacherHohl 2-26, Partita IVA e C.F. n. DE24 1941 067 (d'ora innanzi denominato semplicemente "Promotore"), rappresentato dal Direttore Medico Prof. Dott. Salah-Eddin Al-Batran, in qualità di Promotore, da una parte,

E

L'ARNAS Garibaldi, Codice Fiscale e Partita IVA **04721270876**, con sede legale in **Piazza Santa Maria di Gesù, n. 5 Catania** rappresentata dal **Direttore Generale, Dr. Fabrizio De Nicola** come tale munito di idonei poteri, (d'ora innanzi denominato semplicemente come "Centro Partecipante"), dall'altra,

PREMESSO CHE:

1. Il **Promotore**, per il tramite della U.O.C. di Internistica Polispecialistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", intende condurre lo studio sperimentale indipendente multicentrico interventistico con farmaco dal titolo "RAMucirumab perioperatorio in combinazione al regime FLOT versus il regime FLOT da solo nel trattamento dell'adenocarcinoma gastroesofageo resecabile - RAMSES - Sperimentazione di fase II/III del gruppo AIO e GOIM" - prot. RAMSES / FLOT7, sotto la responsabilità scientifica del Prof. Ferdinando De Vita;

SCIENTIFIC COOPER

for the conduct of th

"RAMSES / FLOT7" Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctableeSophaogogastric adenocarcinoma - RAMSES - a phase II/III Trial of the AIO and GOIM"

BETWEEN

Clinical Trial Centre S.p.A (a Subsidiary Company of Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (hereinafter "CRO"), registered office in 00168 Rome, Italy, Largo Agostino Gemelli 8, Value Added Tax (V.A.T.) and Fiscal Code (F.C.) No. 14361101000, represented by Dr. Giovanni Raimondi, President, as CRO delegated by Sponsor **IKF KlinischeKrebsforschung GmbH**, registered office in 60488 Frankfurt am Main, Germany, SteinbacherHohl 2-26, V.A.T. and F.C. No. DE24 1941 067 (hereinafter simply referred to as "Promoter"), represented by its Medical Director Prof. Salah-Eddin Al-Batran, M.D., as a Promoter, on the one hand

AND

ARNAS Garibaldi Fiscal Code (F.C.) and Value Added Tax (V.A.T.) No. **04721270876** registered office in **Piazza Santa Maria di Gesù, n. 5 Catania** Italy, represented by **General Manager Fabrizio De Nicola**, duly invested with appropriate powers to perform this function, (hereinafter simply referred to as "Participating Centre"), on the other hand

WHEREAS

1. The **Promoter**, through the Multi-specialist Internal Medicine DAI of dell'Azienda Ospedaliera Universitaria dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", intends to conduct the independent interventional multi-Centre Clinical Trial entitled "RAMSES / FLOT7" Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctableeSophaogogastric adenocarcinoma - RAMSES - a phase II/III Trial of the AIO and GOIM" - Ref. No. RAMSES/FLOT7, under the scientific responsibility of Prof. Ferdinando De Vita;
2. The Study is expected to involve No. 13 experimental centres in Italy and the Azienda Ospedaliera Universitaria dell'Unive



lu

2. Lo studio prevede il coinvolgimento di numero 13 centri sperimentali in Italia e l'Azienda Ospedaliera Universitaria dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" svolge il ruolo di **Coordinatore nazionale**;
3. Il Dott. **Roberto Bordonaro** della Unità Operativa Complessa ("U.O.C.") di **Oncologia Medica del Centro Partecipante** ha dichiarato la propria disponibilità a svolgere lo studio predetto in conformità alle norme di buona pratica clinica e alle normative vigenti, accettando le procedure di monitoraggio, audit ed ispezione previste dal protocollo e dalla normativa vigente;
4. Il **Centro Partecipante** possiede le competenze tecniche e scientifiche per condurre la sperimentazione in questione presso l'UOC di Oncologia Medica del P.O. Garibaldi Nesima;
5. In data **13/11/2018 verbale n. 52/2018/CECT2** la sperimentazione ha ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico del Centro partecipante e potrà iniziare successivamente all'emanazione delle autorizzazioni previste dalla normativa vigente in materia;
6. La sperimentazione sarà condotta in accordo alla normativa vigente, in Particolare il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003 - Supplemento Ordinario n. 130;
7. La sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali, coerentemente con quanto previsto nel Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con Particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria."

rsità degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" playing the role of **National Coordinator**;

3. Dr. **Roberto Bordonaro** of the Complex Operational Unit ("C.O.U.") of **Oncologia Medica of Participating Centre** has stated his willingness to carry out the abovementioned Study in compliance with good clinical practice standards and regulations in force, accepting the inspection, audit and monitoring procedures provided for in the Protocol and current laws;
4. The **Participating Centre** possesses the technical and scientific skills necessary to conduct the Trial in question at the **C.O.U. Oncologia Medica of Hospital "Garibaldi Nesima"**;
5. On **13th November 2018 with opinion n. 52/2018/CECT2**, the Trial obtained the approval of the Ethics Committee of the Participating Centre and can be started after the issuance of the authorizations required by current applicable legislation;
6. The Trial shall be conducted in accordance with the legislation in force, in Particular the Legislative Decree of 24 June 2003, No. 211 "Implementation of Directive 2001/20/EC on the application of good clinical practice in the conduct of Clinical Trials on medicinal products for clinical use" published in the Official Gazette No. 184 of 9 August 2003 - Ordinary Supplement No. 130;
7. The Trial is aimed at improving clinical practice as an integral part of healthcare assistance and not for industrial purposes, consistent with the provisions of Ministerial Decree of 17 December 2004 "Regulations and general conditions concerning the conduct of Clinical Trials of medicinal products, with Particular reference to those for improving clinical practice as an integral part of health care assistance."

All that said as an integral and substantial part, the Parties

Lu

Tutto ciò premesso, quale parte integrante e sostanziale, tra le Parti

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:

Art. 1 - Premesse

Le premesse sono parte integrante dell'accordo.

Art. 2 - Oggetto

Il **Promotore**, tramite la CRO, affida alla U.O.C. di **Oncologia Medica** del **Centro Partecipante** l'esecuzione della sperimentazione secondo quanto disposto dal protocollo approvato dal Comitato Etico e dall'AIFA, se applicabile e da eventuali emendamenti successivamente approvati dal Comitato Etico e dall'AIFA, se applicabile.

Art. 3 - Responsabile

Il **Promotore**, tramite la CRO, identifica nel Dott. **Roberto Bordonaro** lo sperimentatore responsabile dello studio presso il **Centro Partecipante (Sperimentatore del Centro)**.

Art. 4 - Durata

La partecipazione del **Centro Partecipante** avrà inizio dalla data dell'ottenimento delle autorizzazioni necessarie e durerà fino alla fine della sperimentazione (ultima visita dell'ultimo soggetto se non diversamente specificato nel protocollo), prevista per dicembre 2023.

Art. 5 - Arruolamento e rimborso pazienti

Il Centro si impegna ad arruolare un numero minimo di 3 pazienti, ponendosi nel contesto di arruolamento competitivo dello studio. Per arruolamento competitivo si intende che, essendo una sperimentazione multicentrica, il numero di pazienti per Centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità di arruolamento di ciascun Centro e che l'arruolamento di tutti i Centri coinvolti potrà essere interrotto qualora lo studio si concluda per il raggiungimento del numero totale dei soggetti richiesti dal protocollo. Se nel corso dello studio risultasse evidente l'impossibilità a completare lo studio entro il termine sopra indicato ovvero con il numero previsto di soggetti, il Centro si impegna a

HEREBY AGREE AND STIPULATE THE FOLLOWING:

Art. 1 – Premises

The premises are an integral part of this Agreement.

Art. 2 – Object

The **Promoter**, through the CRO, entrusts the C.O.U. of **Oncologia Medica** of the **Participating Centre** the conduct of the Clinical Trial in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee and by AIFA, if applicable, as well as with any amendments subsequently adopted by the Ethics Committee and by AIFA, if applicable.

Art. 3 – Principal Investigator

The **Promoter**, through the CRO, identifies Dott. **Roberto Bordonaro** as **Principal Investigator (PI)** of the Study at the **Participating Centre (Principal Investigator of the Centre)**.

Art. 4 - Duration

The involvement of the **Participating Centre** shall commence on the date of obtaining the necessary permissions and shall last until the end of Trial (last visit of the last subject, unless otherwise specified in the Protocol), scheduled for December 2023.

Art. 5 – Enrolment and Reimbursement of Patients

The Centre undertakes to enroll a minimum number of 3 patients, placing itself in the context of competitive recruitment of the Study. "Competitive recruitment" means that, being it a multi-centre Trial, the number of patients per centre may vary, plus or minus, depending on enrolment capacity of each Centre, and that enrolment in all centres involved may be interrupted if the Study is concluded owing to achievement of total number of subjects required by the Protocol. Should it become apparent during the Trial the inability to complete the Study within the term indicated above or with expected number of subjects, the Centre undertakes to give

be

darne immediato avviso al Promotore e alla CRO in modo da consentire la previsione di eventuali misure alternative.

I pazienti parteciperanno allo studio a titolo volontario e non potranno ricevere da alcuno, né direttamente, né indirettamente, compensi di alcun tipo.

Il Promotore accetta di pagare al Centro Partecipante un gettone di partecipazione di massimo € 2.560,00 (esente IVA) per paziente completo e valutabile come descritto nel Protocollo, al fine di coprire tutte le attività non incluse nella gestione di routine dei pazienti arruolati nello studio, nelle modalità indicate nell'Allegato 1. Il finanziamento dello studio deriva da un accordo di co-finanziamento stipulato tra il Promotore e il co-finanziatore per sostenere questo studio no-profit, multicentrico contemplato nel presente documento. Qualsiasi paziente che deve ritirarsi dallo studio a causa di un effetto negativo attribuibile al medicinale o ai medicinali in studio, deve essere classificato come valutabile per i fini di pagamento.

Art. 6 – Assicurazione

Il Promotore ha stipulato la copertura assicurativa relativa al risarcimento in caso di danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, mediante polizza n. 390-08286296-30018, validità 01/03/2018- 01/03/2021 stipulata con la compagnia HDI-GLOBAL SE, secondo quanto previsto dal DM 14 luglio 2009 (requisiti minimi per le polizze assicurative).

Art. 7 – Fornitura farmaco

Il Farmaco Sperimentale (**RAMUCIRUMAB**) sarà fornito gratuitamente al Centro Partecipante direttamente da Lilly Deutschland GmbH, per tutta la durata dello Studio e nelle quantità necessarie per lo Studio, attraverso le modalità specificate nel protocollo.

Il Farmaco Sperimentale consegnato dovrà coprire il numero di pazienti previsti corrispondente alla quantità necessaria per lo Studio, come stabilito sul Protocollo, e non dovrà essere rilasciato a nessuna terza parte né usato per scopi diversi dall'esecuzione dello Studio.

Il Farmaco Sperimentale verrà inviato da Lilly

immediate notice to the Promoter and the CRO in order to allow prediction of any alternative measures. Patients shall Participate in the Study on a voluntary basis and must not receive from anyone, either directly or indirectly, remuneration of any kind.

The Promoter agrees to pay to the Participating Centre a token Participation of maximum €2,560.00 (V.A.T. exempt) per patient completed and assessed as described in the Protocol, in order to cover all activities not included in the routine management of patients enrolled in the Study, as prescribed in Annex 1. The financing of the Study comes from a co-financing agreement between the Promoter and the co-funder to support the non-profit, multi-centre Study herein. Any patient who should withdraw from the Study due to an adverse effect attributable to the medicinal product(s) under Study, shall be classified as assessable for payment purposes.

Art. 6 – Insurance

The Promoter took out an insurance coverage on compensation for damage caused to Clinical Trial subjects related to liability of the PI and the Promoter, through policy no. 390-08286296-30018, valid 01/03/2018-01/03/2021, stipulated with HDI-GLOBAL IF Company, in accordance with the Italian M.D. 14 July 2009 (minimum requirements for insurance policies).

Art. 7 – Supply of Experimental Drug

The Experimental Drug (**RAMUCIRUMAB**) shall be provided free of charge to the Participating Centre directly by Lilly Deutschland GmbH for the entire duration of the Study and in the quantities needed for the Study, through the manners specified in the Protocol. The Experimental Drug delivered shall cover the number of patients prescribed respective of the amount needed for the Study as established in the Protocol, and shall not be released to any Third Party nor used for any purpose other than the execution of the Study.

The Experimental Drug shall be sent from Lilly Deutschland GmbH to the Pharmacy of the Participating Centre which shall duly record, store and deliver it to the PI, as required by Art. 7 of the Italian Ministerial Decree of 21 December 2007.

ls

Deutschland GmbH alla Farmacia del **Centro Partecipante**, che provvederà a debita registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007. I Farmaci dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Responsabile dello Studio e U.O. interessata), in conformità alle leggi vigenti e alle istruzioni fornite dai produttori. Eventuali rimanenze di Farmaco presenti alla conclusione della Sperimentazione dovranno essere restituite allo Sponsor, che provvederà al recupero dei Farmaci e al loro successivo smaltimento.

Art. 8 – Contributo scientifico

Il **Promotore** garantisce la citazione del contributo del Centro Partecipante nelle sedi o nelle riviste scientifiche in cui i risultati saranno riportati o stampati, in maniera proporzionale al contributo fornito secondo quanto previsto nel protocollo di sperimentazione.

Art. 9 – Proprietà dei dati e Risultati

Fermo restando il diritto morale di autore e di inventore, tutti i dati, i risultati e le invenzioni effettuati od ottenuti in esecuzione dello Studio, saranno di proprietà esclusiva del **Promotore**. Il **Centro Partecipante**, pertanto, si dichiara d'accordo a rivelare prontamente al Promotore qualsivoglia risultato od invenzione.

La CRO da atto che il Promotore a seguito del presente accordo non farà alcun uso dei risultati diverso da quanto previsto dai meccanismi propri della comunicazione di risultati scientifici alla comunità scientifica internazionale e, comunque, con esclusione di qualsiasi attività con scopo di lucro o commerciale o per sviluppo industriale di trattamenti medici esistenti o futuri, nel pieno rispetto del Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004.

La eventuale pubblicazione dei risultati del presente Studio dovrà essere preventivamente approvata dal **Promotore**. Il **Centro Partecipante** si impegna ad inviare il materiale oggetto di pubblicazione al Promotore che dovrà autorizzarne con comunicazione scritta la pubblicazione entro 60 giorni.

Drugs must be equipped with suitable transport document intended for the Pharmacy, with description of drug type, quantity, preparation batch, conservation requirements, deadline and references to the Trial (Protocol code, PI, and O.U. concerned), in accordance with applicable laws and instructions provided by pharmaceutical Companies. Any remaining balance of Drugs present at the conclusion of the Trial must be sent back to the Promoter who will arrange Medication retrieval and their subsequent disposal.

Art. 8 – Scientific Contribution

The **Promoter** guarantees the mention of the contribution of the **Participating Centre** in scientific forums or journals where results shall be reported or printed, in proportion to the contribution provided in accordance with experimental Protocol.

Art. 9 – Ownership of Data and Results

Without prejudice to the moral rights of author and inventor, any data, results and inventions made or obtained in the conduct of the Study, shall be the exclusive property of the **Promoter**. Therefore, the **Participating Centre** agrees to promptly disclose any results or inventions to the Promoter.

The CRO ensures that the Promoter as a result of this Agreement will not make any use of the results other than as specified by the mechanisms of communication of scientific results to the international scientific community and, in any case, with the exclusion of any activities aimed at for-profit or commercial purposes or industrial development of existing or future medical treatments, in accordance with the Ministerial Decree of 17 December 2004.

The possible publication of the results of this Study should be previously approved by the **Promoter**. The **Participating Centre** undertakes to send the material published to the Promoter who must authorize the publication in writing within 60 days.

Being it matter of a multi-centre Study, the **Participating Centre** agrees that the first publication shall be of a joint type, containing full results of the Study, and that the presentation

6

0002834 8000321 0012001
00001208 12/07/2018 18:21:22
0578-00010 0000408507285
VERIFICAZIONE 0117097403039



Trattandosi di uno Studio multicentrico, il **Centro Partecipante** concorda che la prima pubblicazione sarà di tipo congiunto, contenente i risultati completi dello Studio, e che non sarà possibile procedere alla presentazione e/o alla pubblicazione di dati parziali o relativi a sottogruppi di pazienti, a meno che ciò non sia approvato da tutti i ricercatori partecipanti allo Studio.

Art. 10 – Consenso informato

Lo sperimentatore del Centro si impegna ad ottenere, prima della sperimentazione, il consenso informato scritto da ciascun paziente arruolato nello studio e il consenso al trattamento dei dati personali, ai sensi del regolamento Europeo GDPR 2016/679.

A tal fine si impegna a fornire al soggetto tutte le informazioni relative allo studio in conformità alle norme di buona pratica clinica, alle normative applicabili e in conformità ai principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki.

Art. 11 - Protezione dei dati personali dei pazienti

Con riferimento al trattamento dati personali e sensibili dei pazienti, le Parti prendono atto dei contenuti delle "Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" emanate dal Garante in data 24.07.2008 (pubblicate, in G.U. n. 190 del 14.08.2008). Resta pertanto inteso che ciascuno per gli ambiti di propria competenza:

- a) Titolare del trattamento dei suddetti sarà il Centro Partecipante, che compirà ogni operazione di trattamento per il tramite dello Sperimentatore, nominato Responsabile del trattamento, in conformità alla Legislazione sulla Tutela dei Dati (art. 28 del Regolamento UE 2016/679);
- b) parimenti, Titolare del trattamento sarà il Promotore, nell'ambito dei trattamenti che allo stesso competono;

Entrambe le Parti si impegnano a rispettare le finalità dello studio e ad osservare quanto previsto dal Regolamento UE 2016/679, dal D.Lgs n. 196/2003 e in Particolare le su citate "Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" emanate dal Garante in data

and/or publication of Partial data or about subgroups of patients shall not be allowed, unless approved by all researchers Participating in the Study.

Art. 10 – Informed consent

The PI of the Centre undertakes to obtain, before the Trial, written informed consent from each patient enrolled in the Study as well as consent to the processing of personal data pursuant to GDPR No. 679/2016 European Regulation.

To this end, the PI undertakes to provide the subject with all information related to the Study in compliance with good clinical practice standards, all applicable regulations and the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki.

Art. 11 - Protection of Personal Data of Patients

With regard to processing personal and sensitive data of patients, the Parties take note of the contents of the "Guidelines for the processing of personal data in the context of Clinical Trials of medicinal products" issued by the Guarantor on 24 July 2008 (published in the Official Gazette No. 190 of August 14, 2008). It is therefore understood that, each one for the areas of its own competence:

- Data Controller of the above shall be the Participating Centre, who shall provide for each treatment operation via the PI designated as Responsible for the treatment, in compliance with Legislation on Data Protection (EU Regulation No. 679/2016, article 28);
- similarly, Data Controller shall be the Promoter, with regard to treatments which are within its own competence.

Both Parties undertake to respect the aims of the Study and observe the provisions of EU Regulation No. 679/2016, Legislative Decree No. 196/2003, in Particular the above mentioned "Guidelines for the processing of personal data in the context of Clinical Trials of medicinal products" issued by the Guarantor on 24 July 2008, and mutually agree to adopt the minimum security measures.

lu

24.07.2008 e si danno reciprocamente atto di aver adottato le misure minime di sicurezza.

Nel caso di esportazione di dati verso un Paese terzo privo di una legislazione adeguata, il Promotore si impegna ad adottare garanzie sufficienti per la tutela dei dati personali e sensibili dei pazienti

Art. 12 – Protocollo ed emendamenti

Lo sperimentatore del Centro garantisce l'osservanza del protocollo di sperimentazione approvato dal Comitato Etico/Autorità competente e, nel tempo, di eventuali emendamenti valutati ed approvati dal Comitato Etico/Autorità competente.

Art. 13 – Obblighi del Centro

Il Centro Partecipante si impegna, per il tramite dello sperimentatore del Centro:

- a compilare, per ogni soggetto che partecipa allo studio, le schede (in formato cartaceo o elettronico) appositamente realizzate dal Promotore e garantisce espressamente la completezza, l'accuratezza e la veridicità dei dati riportati;
- a tenere distinte ed aggiornate le schede cartacee e le cartelle cliniche ospedaliere (con i relativi documenti allegati) allo scopo di verificare l'attendibilità dei dati;
- a conservare e custodire tutta la documentazione relativa allo studio in un luogo sicuro per sette (7) anni dalla conclusione dello stesso;
- Qualora il Centro Partecipante dovesse ricevere il farmaco oggetto dello Studio, si dovrà applicare quanto segue: ordine, accettazione, adeguata conservazione. La preparazione e la distruzione del farmaco oggetto dello Studio verranno effettuate conformemente alle rispettive specifiche, tenendo conto del Protocollo dello Studio, degli "Summary of Product Characteristics"(SmPC) e di altri documenti forniti dal promotore.

In the case of exporting data to a Third Country devoid of adequate legislation, the Promoter agrees to take sufficient safeguard for the protection of personal and sensitive data of patients.

Art. 12 – Protocol and Amendments

The PI of the Centre shall ensure the implementation of the experimental Protocol approved by the Ethics Committee/Competent Authority and, over time, of any amendments evaluated and approved by the Ethics Committee/Competent Authority.

Art. 13 – Obligations of the Centre

The Participating Centre undertakes to via the PI of the Centre:

- draw for each subject taking part in the Study cards (in paper or electronic forms) specifically created by the Promoter, and expressly warrant the completeness, accuracy and veracity of data reported;
- keep separate and updated paper ballots and hospital medical records (with their accompanying documents) in order to verify the reliability of data;
- maintain and preserve all documents related to the Study in a safe place for seven (7) years from the end of the same;
- In the event that the Participating Centre receives study medication, the following applies: Ordering, acceptance, proper storage. Preparation and destruction of the study medication are carried out in accordance with the respective specifications, taking into account the study protocol, the "Summary of Product Characteristics"(SmPCs) and other documents provided by the promoter.

les

Art. 14 - Monitoraggio

Il **Centro Partecipante** garantisce l'accesso a personale del **Promotore** o di Organizzazione da esso delegata, per le verifiche di qualità dei dati secondo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche.

Art. 15 - Ispezioni

Il **Centro Partecipante** garantisce l'accesso a personale di Enti regolatori (Ministero della Salute, Agenzia Italiana del Farmaco), a scopo ispettivo, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Art. 16 – Eventi avversi

Lo **sperimentatore del Centro** si impegna a comunicare al **Promotore** gli eventi avversi, le reazioni avverse serie e i rapporti di sicurezza secondo quanto previsto dal protocollo di sperimentazione, dalle norme di buona pratica clinica e dalla normativa vigente; il **Promotore** provvederà alla notifica degli eventi avversi e reazioni avverse serie inattese ai Comitati Etici secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

Art. 17 – Norma di rinvio

Lo **sperimentatore del Centro** si impegna ad osservare, per tutto quanto non previsto dal protocollo di sperimentazione, la normativa vigente in materia di sperimentazione clinica.

Art. 18 - Garanzie e responsabilità

Le Parti Contraenti saranno reciprocamente responsabili solo in caso di danni patrimoniali ed alla proprietà derivanti da condotta intenzionale o gravemente negligenti.

Non si assume alcuna responsabilità per mancati guadagni, danni immateriali, danni indiretti e danni consequenziali.

Le summenzionate limitazioni di responsabilità non si applicano a lesioni vitali, corporali o di salute.

Art. 19 - Garanzie di pubblicazione

Il **Promotore**, tramite la CRO, ai sensi dell'art. 5 comma 2 lettera c) del DM del Ministero della Salute

Art. 14 - Monitoring

The **Participating Centre** shall guarantee access to the Staff of the **Promoter** or of Organizations delegated by the Promoter in order to allow quality audits according to applicable legislation on Clinical Trials.

Art. 15 - Inspections

The **Participating Centre** shall guarantee access to the Staff of Regulatory Bodies (Ministry of Health; the Italian Medicines Agency) for inspection purposes as provided by laws in force.

Art. 16 – Adverse Events

The **PI of the Centre** undertakes to inform the **Promoter** about adverse events, serious adverse reactions and safety reports in accordance with the experimental Protocol, good clinical practice standards and applicable legislation; the **Promoter** shall provide notification of adverse events and serious unexpected adverse reactions to the Ethics Committees as provided by laws in force.

Art. 17 – Legal reference

For all matters not provided for by the experimentation Protocol, the **PI of the Centre** undertakes to comply with current regulations on Clinical Trials.

Art 18 - Warranty and liability

The contracting Parties shall only be liable to each other in the event of intentional or grossly negligent property and pecuniary damage.

No liability is assumed for lost profits, immaterial damages, indirect damages and consequential damages.

The aforementioned limitations of liability shall not apply to injury to life, body or health.

Art. 19 – Publication guarantees

The **Promoter**, through the CRO, pursuant to Article 5, paragraph 2, letter c) of Ministerial

6

8 Febbraio 2013, garantisce la diffusione e la pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico, anche in caso di risultati negativi, secondo quanto previsto dal protocollo, senza alcun vincolo e garantendo al Centro Partecipante visibilità proporzionale alla effettiva partecipazione. Il **Centro Partecipante**, al fine di non vanificare la pubblicazione dei dati dello studio multicentrico, potrà diffondere e pubblicare i dati parziali relativi ai pazienti trattati presso di esso dopo la pubblicazione dei risultati globali dello studio multicentrico o trascorsi 18 mesi dalla data di arruolamento dell'ultimo paziente nello studio multicentrico, indipendentemente da quale sia il Centro presso il quale l'ultimo paziente è stato arruolato.

Art. 20 - Controversie

La presente convenzione è regolata dalla vigente legge italiana; nel caso di controversie derivanti dalla convenzione, qualora le stesse non vengano definite in via di composizione amichevole, il foro competente è quello di Napoli.

Art. 21 - Risoluzione

La CRO si riserva il diritto di richiedere la risoluzione del presente contratto, e quindi l'interruzione immediata della sperimentazione nel caso di violazione da parte del Centro Partecipante, dei termini o degli obblighi assunti con il presente contratto, nonché di quelli contenuti nel protocollo e qualora si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo **Sperimentatore** e/o il **Promotore** porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente;

nel caso in cui le suddette irregolarità nella conduzione della sperimentazione siano suscettibili di rettifica, il **Promotore** potrà, a sua discrezione, assegnare un termine di trenta giorni entro il quale il Centro Partecipante dovrà provvedere alla loro rettifica. Qualora ciò non avvenga nel suddetto termine, il contratto dovrà considerarsi risolto.

Art. 22 - Recesso

Ciascun contraente ha il diritto di recedere dal

Decree of the Ministry of Health of 8 February 2013, shall guarantee the dissemination and publication of the results of the multi-centre Study even in case of negative results, in accordance with the Protocol, without bond and ensuring the Participating Centre a visibility proportional to its actual Participation. In order not to frustrate the publication of data of the multi-centre Study, the **Participating Centre** is allowed to disseminate and publish Partial data relating to patients treated at it after the publication of global results of the multi-centre Study or after 18 months from date of enrolment of last patient in the multi-centre Study, regardless of the Centre where last patient was enrolled.

Art. 20 - Disputes

This Agreement shall be governed by the Italian law in force; in the case of disputes under this Agreement not to be settled amicably, they shall be subject to the jurisdiction of the competent court in Naples.

Art. 21 – Resolution

The CRO reserves the right to request the resolution of this Agreement and the consequent immediate termination of the Trial in the event of a breach by the Participating Centre of terms or obligations under this Agreement and/or contained in the Protocol as well as in case there is valid and verifiable reason for believing that continuation of the Trial may represent an unacceptable risk to patients involved. In that case, the **PI** and/or the **Promoter** shall complete all tasks not yet concluded, acting so as to ensure maximum patient protection;

in the event that such irregularities in the execution of the Trial be susceptible to correction, the **Promoter** may, at its discretion, grant a 30-day period within which the Participating Centre must arrange for their rectification. If this is not done within the aforesaid deadline, the Agreement shall be regarded as solved.

Art. 22 - Withdrawal

Each Contracting Party has the right to terminate this Agreement by a written notice of at least

6

presente contratto con un preavviso scritto di almeno trenta giorni. In caso di recesso, qualsiasi sia la parte che lo decida, il **Promotore** manterrà la piena proprietà sui dati raccolti fino al momento del recesso e il Centro Partecipante avrà l'obbligo di fornire al **Promotore** tutti i dati divenuti disponibili fino alla data del recesso.

Art. 23 - Modifiche del Contratto

Per poter essere considerate valide, eventuali modifiche ed integrazioni al presente Contratto dovranno essere apportate per iscritto. Ciò permarrà valido anche dopo annullamento della presente clausola relativa alla forma scritta. Non è stato concluso alcun accordo collaterale.

Art. 24 - Clausola di Separabilità

Qualora una clausola del presente Contratto dovesse essere o divenire inefficace oppure dovesse emergere una qualche lacuna, la validità del Contratto non sarà in alcun modo compromessa. Le Parti quindi, tenuto conto del principio di buona fede, sono obbligate a sostituire la disposizione non valida con altra disposizione che rifletta maggiormente quanto originariamente inteso.

Art. 25 - Disciplina anticorruzione

Nell'esecuzione dello Studio, le Parti devono astenersi dal porre in essere condotte illecite, attive od omissive, impegnandosi a non tenere alcun comportamento in contrasto con la disciplina anti corruzione (legge 06.11.2012 n. 190).

Art. 26 - Registrazione

Il presente Contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art. 2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26/10/1972 n. 642 e s.m.i., e verrà assoggettato a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5 comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26/4/1986 n. 131.

Le spese di bollo sono a carico della CRO, mentre quelle di registrazione sono a carico della Parte richiedente.

Il presente Contratto viene redatto in n. 2 originali (n.

thirty days. In case of withdrawal, regardless of either Party so decides, the **Promoter** shall retain full ownership on data collected up to time of withdrawal and the Participating Centre shall be obliged to provide the **Promoter** with all data become available until date of withdrawal.

Art. 23 - Contract Amendment

Changes and additions to this contract must be made in writing in order to be valid. This also applies after cancellation of this written form clause. Collateral agreements have not been made.

Art. 24 Severability clause

Should a provision of this contract be or become ineffective or should a gap arise, the validity of the contract shall otherwise not be affected. The Parties are then obliged, taking into account the principle of good faith, to replace the invalid provision with one that comes closest to the originally intended.

Art. 25 - Anti-corruption Discipline

In the execution of the Study, the Parties must refrain from engaging in unlawful conduct, active or omissive, undertaking to not engage in any behavior in contrast with the anti-corruption discipline (Law No. 190 of 6 November 2012).

Art. 26- Registration

Pursuant to Art. 2 and s.m.i. of the Italian Official Tariff of the Stamp Duty ("Tariffario Ufficiale dell'Imposta di Bollo"), Part I, annexed to the Decree of the President of the Italian Republic (D.P.R.) No. 642 of 10.26.1972, this Agreement is drawn up on legal paper and shall be subject to registration only in case of use under Art. 5, second paragraph, of the Italian Consolidated Law on Registration Taxes (T.U.I.R. - "Testo Unico dell'Imposta di Registro") approved by D.P.R. No. 131 of 04.26.1986.

ALLEGATO 1

RIMBORSO PER I CENTRI

"RAMSES / FLOT7" Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctableSopHagogastric adenocarcinoma – RAMSES - a phase II/III trial of the AIO and GOIM"

Il Rimborso totale massimo per paziente è di € 2.560,00 (esente IVA). La variabile è il numero di cicli di terapia che fa il paziente: massimo di 960,00 € a paziente (esente IVA) se il paziente fa 24 cicli di terapia).

L'ammontare della retribuzione deve essere calcolata in base al numero di pazienti arruolati e al numero di visite completate durante lo studio secondo le tabelle seguenti:

Item	Description	Amount
1	Screening of a patient – including base data and inclusion/exclusion documentation (only if patient was successfully randomized)	100 Euro
2	Neoadjuvant chemotherapy depending on randomization result with or without Cyramza, cycle 1-4 (complete documentation)	200 Euro*
3	Arm A: Surgery + adjuvant chemotherapy – cycle 5-8 or Arm B: Surgery + adjuvant chemotherapy combined with Cyramza – cycle 5-8 and 16 further applications of Cyramza after completion of FLOT-Chemotherapy, cycle 9-24 (complete documentation)	900 Euro*
4	Performance of Follow-up (after EOT, also after progression until death of the patient or up to 2 years after last patient randomization) per year (complete documentation)	100 Euro, max. 400 Euro
	Amount per preparation of the Antibody for patients in Arm B per application day ** (max. 24 Applications)	40 Euro, max. 960 Euro

Il tasso forfettario del paziente ivi elencato copre tutti i servizi e le spese del Sito rientranti nel contesto dello Studio clinico di cui al presente Contratto. In particolare, il promotore non sosterrà alcun costo per quei provvedimenti medici che vengano adottati pur nell'ambito del trattamento abituale o standard del paziente. Questi includono, in particolare, esami radiologici e farmaci di qualsiasi tipo.

Qualora, in singoli casi, dovessero venire richiesti esami o trattamenti aggiuntivi a causa della partecipazione del paziente allo Studio, questi devono essere discussi in anticipo con il promotore. Il promotore pagherà tali costi soltanto nel caso in cui egli abbia reso precedente dichiarazione di assunzione degli stessi.

Il Centro Partecipante dovrà fatturare il Promotore

ANNEX 1

REIMBURSEMENT FOR THE PARTICIPATING CENTRES

"RAMSES / FLOT7" Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctableSopHagogastric adenocarcinoma RAMSES - a phase II/III Trial of the AIO and GOIM"

The maximum total reimbursement per patient shall be €2,560.00 (V.A.T. exempt). The variable is the number of cycles of therapy followed by each patient: up to €960.00 per patient (V.A.T. exempt) if the patient undergoes 24 courses of treatment.

The amount of the remuneration shall be calculated based on the number of patients enrolled as well as on the number of visits completed during the study according to the following tables:

Item	Description	Amount
1	Screening of a patient – including base data and inclusion/exclusion documentation (only if patient was successfully randomized)	100 Euro
2	Neoadjuvant chemotherapy depending on randomization result with or without Cyramza, cycle 1-4 (complete documentation)	200 Euro*
3	Arm A: Surgery + adjuvant chemotherapy – cycle 5-8 or Arm B: Surgery + adjuvant chemotherapy combined with Cyramza – cycle 5-8 and 16 further applications of Cyramza after completion of FLOT-Chemotherapy, cycle 9-24 (complete documentation)	900 Euro*
4	Performance of Follow-up (after EOT, also after progression until death of the patient or up to 2 years after last patient randomization) per year (complete documentation)	100 Euro, max. 400 Euro
	Amount per preparation of the Antibody for patients in Arm B per application day ** (max. 24 Applications)	40 Euro, max. 960 Euro

The patient flat rate listed here covers all services and costs of the site that arise in the context of the clinical study under contract. In particular, the promoter does not bear any costs for medical measures that are incurred anyway within the scope of the usual treatment or standard treatment of the patient. These include in particular radiological examinations and medications of any kind.

If, in individual cases, additional examinations or treatments are required due to the patient's participation in the study, these must be discussed in advance with the promoter. The Promoter will only pay such costs if he has previously declared the assumption of costs.

con la presentazione della corrispondente fattura, comprendente il numero di pazienti e la fase di studio in cui ognuno di loro si trova, in modo che i pazienti che si ritirano dallo studio o che muoiono possano essere rimborsati fino alla fine dello studio. I rimanenti pagamenti sono calcolati ogni sei mesi (di calendario) in base alle visite e alle procedure completate da ciascun soggetto arruolato, in accordo con il budget sopra riportato. Il pagamento finale sarà effettuato in base al numero effettivo di visite compilate dai pazienti arruolati, alla verifica e all'approvazione definitiva di tutte le pagine della e CRF, alla risoluzione di tutti i chiarimenti richiesti, alla ricezione e all'approvazione di qualunque documento in sospeso, il ritorno al Promotore di qualsiasi materiale inutilizzato e il rispetto di tutte le altre condizioni previste dal presente Contratto. Il Promotore (o suoi delegati) devono effettuare il pagamento tramite bonifico bancario, indicando come causa del trasferimento i corrispondenti numeri di fattura per ciascun pagamento, entro sessanta giorni dalla data di emissione della corrispondente fattura. Tutte le fatture relative a questo studio devono essere redatte a nome del Promotore (o suoi delegati). Tutti gli importi sono IVA esente. In caso di termine anticipato dello studio, per qualsiasi ragione, l'importo da pagare deve essere modificato proporzionalmente in funzione del numero dei pazienti arruolati e della durata della loro partecipazione.

La remunerazione di cui sopra rappresenta l'importo netto che deve essere pagato dallo SPONSOR. Non è possibile pagare ulteriori importi. Tutte le fatture devono essere preparate secondo la procedura di Reverse Charge. L'importo massimo per paziente dipende dal tempo di permanenza nello studio, tempo in terapia, progressione della malattia, ecc.

The Participating Centre must bill the Promoter through submission of corresponding invoices inclusive of number of patients and study phases in which each patient is, so that patients who retire from the Trial or die can be repaid until the end of the Trial. The remaining payments shall be calculated every six (calendar) months based on visits and procedures completed by each subject enrolled, according to the budget stated above. The final payment shall be made based on: actual number of visits completed by patients enrolled; verification and final approval of all pages of the electronic Case Report Form (eCRF); solution of all requested clarifications; receipt and approval of any document pending; return to the Promoter of any unused material and compliance with all other terms of this Agreement. The Promoter (or their delegate) must pay by bank transfer, specifying as reason of the transfer the corresponding invoice numbers for each payment, within sixty days from date of issue of the relevant invoice. All invoices pertaining to this Study must be drawn up on behalf of the Promoter (or its delegates). All amounts are V.A.T. free. In case of early termination of this Study for whatever reason, the amount to be paid should be changed proportionally according to the number of patients enrolled and the duration of their participation.

The mentioned above remuneration represents the net amount to be paid by the Promoter. It is not possible to pay additional amounts. All invoices must be prepared according to the Reverse Charge procedure. The maximum amount per patient depends on: duration of patient participation in the Study; duration of patient therapy; disease progression, etc.

ber